

ADRIANA CHRISTINE BADUY ZANCHET

**CETOACIDOSE DIABÉTICA – COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E
FATORES DE RISCO PARA EDEMA CEREBRAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, com área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

**Orientador: Prof. Dr. Romolo Sandrini
Co-orientadora: Dr.^a Adriana Koliski**

CURITIBA

2006

*Ao Eduardo, pelo seu amor sincero, compreensão e
constante apoio durante toda esta trajetória.*

*Aos meus filhos, Samuel e Giovana,
inesgotável fonte de inspiração.*

*Aos meus pais, David e Izaura,
pelo incentivo e exemplo de vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, pelos fundamentais ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica, pela orientação, pela confiança depositada e pelas críticas que propiciaram importantes melhoras neste trabalho.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, pelo seu incentivo e pela imensurável ajuda na avaliação estatística, sem a qual este trabalho não seria possível.

À Dr.^a Adriana Koliski, por compartilhar seu conhecimento em cetoacidose diabética, pela orientação e pelas sugestões que enriqueceram este trabalho.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, pelos ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica e pelas importantes sugestões para este trabalho.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi França pela atenção, amizade e pelas valiosas sugestões que muito contribuíram para este trabalho.

Ao Professor Dr. Fabiano Sandrini pela amizade, incentivo e orientação no início deste estudo.

Ao Professor Dr. Dinarte Giraldi, pela valiosa ajuda na análise dos dados de gasometria.

Aos Professores e médicos da UTI Pediátrica, que atuaram de perto no tratamento das crianças com cetoacidose diabética e que contribuíram de forma importante para o enriquecimento dos conhecimentos das questões relacionadas à esta doença.

A todos os Professores do Departamento de Pediatria, que pelos seus ensinamentos, nos ajudaram a atingir esta meta.

À Neusa, à Marília e à Vera, funcionárias da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, e aos funcionários do arquivo pela grande ajuda no acesso aos prontuários.

A todos os amigos da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, que, de várias formas, ajudaram na realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão de bolsa que foi de grande auxílio durante o período da realização deste estudo.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 <i>DIABETES MELLITUS</i>	3
2.1.1 Definição, Classificação e Epidemiologia	3
2.1.2 Fisiopatologia do DM	4
2.2 CETOACIDOSE DIABÉTICA	6
2.2.1 Incidência e Causas	6
2.2.2 Morbidade e Mortalidade em Cetoacidose Diabética	7
2.2.3 Apresentação Clínica em Cetoacidose Diabética.....	8
2.2.4 Alterações Metabólicas Presentes na Cetoacidose Diabética	9
2.2.4.1 O sódio	10
2.2.4.2 O potássio	10
2.2.4.3 O fósforo.....	11
2.2.4.4 A acidose.....	12
2.2.4.5 Hiperglicemia.....	13
2.2.5 A Hidratação e o Risco de Edema Cerebral.....	16
2.2.5.1 Teorias sobre as causas do Edema Cerebral	17
2.2.5.2 Fatores de risco para Edema Cerebral	20
2.2.6 Abordagem da Criança em Cetoacidose Diabética com Risco de Edema Cerebral.....	21
2.2.7 Análise da $p\text{CO}_2$ da Gasometria Arterial como Auxiliar na Detecção do Edema Cerebral.....	22

3	POPULAÇÃO E MÉTODOS	24
3.1	COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS	25
3.1.1	Dados de Admissão	25
3.1.2	Dados Evolutivos	27
3.1.2.1	Segunda avaliação realizada na 6. ^a hora	27
3.1.2.2	Terceira avaliação, realizada preferencialmente na 24. ^a hora	27
3.1.3	Dados Relativos ao Tratamento	28
3.1.4	Dados Relativos às Complicações	28
3.1.5	Dados Referentes à Melhora Clínica e Término do Tratamento	29
3.2	AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE ALCALOSE RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À CAD	30
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4	RESULTADOS	31
4.1	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	31
4.2	EXAMES LABORATORIAIS	33
4.2.1	Glicemia	34
4.2.2	Gasometria	35
4.2.3	Uréia	37
4.2.4	Sódio	38
4.2.5	Potássio	39
4.2.6	Fósforo	40
4.2.7	Osmolalidade	41
4.2.8	Hemograma	41
4.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CORRELAÇÕES COM EXAMES LABORATORIAIS	42
4.3.1	Sintomas Referidos	42
4.3.2	Nível de Consciência	43
4.3.3	Estado de Hidratação	46
4.3.4	Pressão Arterial	47
4.4	CETOACIDOSE DIABÉTICA E CO-MORBIDADES	48
4.5	CETOACIDOSE DIABÉTICA DE REPETIÇÃO	49

4.6	PACIENTES QUE VIERAM TRANSFERIDOS	49
4.7	TRATAMENTO.....	49
4.7.1	Hidratação	49
4.7.1.1	Expansão rápida do espaço intravascular	49
4.7.1.2	Hidratação nas primeiras 6 horas	50
4.7.1.3	Hidratação após a 6. ^a hora.....	51
4.7.2	Administração de Solução de Bicarbonato de Sódio.....	52
4.7.3	Plano de Necessidades Básicas de Água e Eletrólitos	52
4.7.4	Insulina	54
4.8	ANÁLISE DO TEMPO DE CORREÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA.....	54
4.8.1	Análise dos Fatores Relacionados à Correção da CAD em 6 Horas	56
4.8.2	Administração de Insulina e Glicose nas Primeiras Horas e Evolução da Acidose.....	58
4.9	DIURESE	59
4.10	ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	59
4.10.1	Descrição dos Casos com EC.....	60
4.10.2	Análise dos Pacientes com Edema Cerebral	61
4.10.3	Descrição dos casos de Edema Cerebral Subclínico.....	62
4.10.4	Análise Comparativa entre os Pacientes com Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico (EC/ECSC) e os Demais Pacientes	63
4.10.5	Análise dos Fatores de Risco para Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico, por Meio do Modelo de Regressão Logística.....	64
4.10.6	Comparação dos Parâmetros de Hidratação entre Pacientes com Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico e Grupo com Gravidade Equivalente da Acidose.....	68
5	DISCUSSÃO	69
5.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	69
5.2	ETIOLOGIA DA CETOACIDOSE DIABÉTICA.....	69
5.3	ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS.....	71
5.4	TRATAMENTO.....	72
5.4.1	Hidratação	72

5.4.2	Uso de Solução de Bicarbonato de Sódio	78
5.4.3	Insulinização e Oferta de Glicose	81
5.4.4	Reposição de Potássio	85
5.5	FATORES DE RISCO PARA EDEMA CEREBRAL	86
5.6	EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO	94
5.7	DIFERENÇA DA $p\text{CO}_2$ NO EC E ECSC	95
5.8	TROMBOSE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	97
5.9	PREVENÇÃO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA.....	98
6	CONCLUSÕES	99
	REFERÊNCIAS	100
	APÊNDICE 1 - PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO	109
	APÊNDICE 2 - ROTINA DE TRATAMENTO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA	112
	APÊNDICE 3 - TABELA DE DIAGNÓSTICOS ASSOCIADOS À CAD	122
	APÊNDICE 4 - DESCRIÇÃO DOS CASOS DE EDEMA E TROMBOSE CEREBRAL.....	124
	ANEXO - TABELA DE VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL	131

LISTA DE TABELAS

1	MÉDIA DA FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS/ANO EM PERÍODOS DE CINCO ANOS E PROPORÇÃO DE CASOS NOVOS DE DIABETES	31
2	CAUSAS DE CETOACIDOSE DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO	32
3	EXAMES LABORATORIAIS DA ADMISSÃO, 6. ^a HORA E 24. ^a HORA	33
4	VALORES DE GLICEMIA NA ADMISSÃO	34
5	VALORES DE SÓDIO E SÓDIO CORRIGIDO NA ADMISSÃO (mEq/L).....	38
6	OSMOLALIDADE NA ADMISSÃO	41
7	VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO HEMOGRAMA NA ADMISSÃO E NA 3. ^a AVALIAÇÃO	41
8	COMPARAÇÃO DO TEMPO DE DURAÇÃO DOS SINTOMAS DE CAD ENTRE OS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO E CASOS NOVOS DE DIABETES.....	43
9	FREQUÊNCIA DE CORREÇÃO DA ACIDOSE EM ATÉ 6 HORAS NOS PACIENTES COM CETOACIDOSE LEVE, MODERADA E GRAVE.....	55
10	FREQUÊNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE EDEMA CEREBRAL, EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO E ISQUEMIA CEREBRAL.....	59
11	COMPARAÇÃO DOS PACIENTES COM EC E OS DEMAIS PACIENTES NO INTERNAMENTO	61
12	COMPARAÇÃO DOS PACIENTES COM EC/ ECSC COM OS DEMAIS PACIENTES.....	63
13	ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) CONSIDERANDO AS VARIÁVEIS POSSIVELMENTE ASSOCIADAS AO RISCO DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO	64
14	COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE HIDRATAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO E GRUPO COM ACIDOSE GRAVE SEM COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA	68

LISTA DE QUADROS

1	- SINAIS CLÍNICOS E GRAU DE DEPLEÇÃO	25
2	- MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DOS PACIENTES COM EC	60
3	- MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DOS PACIENTES COM ECSC	62
4	- COMPARAÇÃO DE DADOS DA LITERATURA SOBRE INDICAÇÃO DE USO DE SOLUÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO NO TRATAMENTO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA.....	78
5	- RELATOS DA LITERATURA DE CASOS DE EDEMA CEREBRAL EM CAD ASSOCIADO A HIPERTENSÃO ARTERIAL	89

LISTA DE GRÁFICOS

1	NÚMERO DE INTERNAMENTOS/ANO POR CETOACIDOSE EM CASOS NOVOS DE DIABETES E EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO	32
2	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA GLICEMIA NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO.....	34
3	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO pH NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	35
4	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO HCO_3^- NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	36
5	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO BE NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	36
6	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA URÉIA NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	37
7	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE SÓDIO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO.....	38
8	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE POTÁSSIO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	39
9	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO	40
10	FREQÜÊNCIA DOS SINTOMAS NA ADMISSÃO	42
11	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE pH NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA.....	44
12	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HCO_3^- NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA.....	44
13	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE BE NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA.....	45
14	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE URÉIA NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DE NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	45
15	GRAU DE DEPLEÇÃO.....	46
16	NÍVEIS DE $p\text{CO}_2$ NA ADMISSÃO DOS PACIENTES COM E SEM PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA.....	47
17	ANÁLISE COMPARATIVA DOS VALORES DE GLICEMIA NA ADMISSÃO NOS PACIENTES COM E SEM PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA.....	48
18	VOLUME DE LÍQUIDO INFUNDIDO EM 6 HORAS, EM % DO PESO, EM PACIENTES COM E SEM ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	51
19	TEMPO DE HIDRATAÇÃO	51
20	TAXA INICIAL DE GLICOSE NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS	53
21	QUANTIDADE DE POTÁSSIO OFERTADO NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS	54
22	VARIAÇÃO DO TEMPO PARA CORREÇÃO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA.....	55
23	FREQÜÊNCIA DE USO DE DOSE DE "ATAQUE" DE INSULINA NOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM A ACIDOSE EM 6 HORAS E NOS QUE NÃO CORRIGIRAM.....	56

24	MÉDIA DA OFERTA DE GLICOSE NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS DOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM ACIDOSE EM 6 HORAS E NÃO CORRIGIRAM.....	57
25	VARIAÇÃO DA GLICEMIA NOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM E NOS QUE NÃO CORRIGIRAM A ACIDOSE EM 6 HORAS	57
26	PROBABILIDADE DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO SEGUNDO OS NÍVEIS DE HCO_3^- DA GASOMETRIA DA ADMISSÃO	65
27	PROBABILIDADE DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO NOS PACIENTES SEGUNDO A IDADE	66
28	CURVA ROC – VARIÁVEL INDEPENDENTE: NÍVEIS SÉRICOS HCO_3^- NA ADMISSÃO; VARIÁVEL DEPENDENTE: EC	67
29	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: NÍVEIS SÉRICOS DE HCO_3^- NA ADMISSÃO; VARIÁVEL DEPENDENTE: COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

β -OHB	- β -hidróxi-butirato
2,3 DPG	- 2,3-difosfoglicerato
AAC	- Ácido aceto-acético
AGL	- Ácidos graxos livres
ATP	- Trifosfato de adenosina
BE	- <i>Base excess</i>
BHE	- Barreira hemato-encefálica
BIC	- Bicarbonato de sódio
CAD	- Cetoacidose diabética
CCTCG	- Crise convulsiva tônico-clônica generalizada
DPHC	- Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas/ UFPR
EC	- Edema cerebral
ECSC	- Edema cerebral subclínico
EEC	- Espaço extracelular
EEG	- Eletroencefalograma
ERIV	- Expansão do espaço intravascular
ESPE	- <i>European Society for Paediatric Endocrinology</i>
FC	- Frequência cardíaca
GLUT-4	- Transportadores de membrana de glicose-4
GT	- Granulações tóxicas
H ⁺	- Hidrogênio
HE	- Hiperventilação excessiva
HCO ₃ ⁻	- Bicarbonato
HIC	- Hipertensão Intracraniana
HLA	- Antígenos de histocompatibilidade leucocitária
K ⁺	- Potássio
LWPES	- <i>Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society</i>
Na ⁺	- Sódio
NPH	- Neutral protamine Hagedorn ou isophane
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PA	- Pressão arterial
PAM	- Pressão arterial média
pCO ₂	- Pressão parcial do gás carbônico
PCR	- Parada cardiorrespiratória
PNB	- Plano de necessidades básicas de água e eletrólitos

RI	- Risco Intermediário
RTCAD	- Rotina de tratamento de cetoacidose diabética
SIHAD	- Síndrome da secreção inapropriada do Hormônio Antidiurético
SNC	- Sistema nervoso central
SSI	- Solução salina isotônica
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UTIP	- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VCM	- Volume Corpuscular Médio
VG	- Volume globular

RESUMO

Cetoacidose Diabética (CAD) é a alteração metabólica mais grave induzida pela deficiência de insulina. É a emergência endócrina mais freqüente nos atendimentos pediátricos e a maior causa de mortalidade em crianças com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, sendo o edema cerebral (EC) uma freqüente causa de óbito. O objetivo desta pesquisa é avaliar a apresentação inicial, a evolução clínica e a incidência de EC em 327 casos de CAD internados no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas - UFPR. O método utilizado constou de revisão nos prontuários, no período outubro de 1983 a julho de 2005. Em 28,4% dos casos a CAD foi a manifestação inicial do DM. A média de idade dos pacientes foi de $10,3 \pm 3,9$ anos. Exames da admissão: glicemia = 472 ± 195 mg/dL; pH = $7,12 \pm 0,1$; HCO_3^- = $5,6 \pm 3$ mEq/L; $p\text{CO}_2$ = 16 ± 6 mmHg; K^+ = $4,6 \pm 0,7$ mEq/L; Na^+ = $136 \pm 6,4$ e uréia = 42 ± 20 mg/dL. Em 42,5% dos casos a CAD era grave ($\text{HCO}_3^- < 5$ mEq/L). Nas 6 primeiras horas de tratamento utilizou-se expansão rápida do espaço intravascular (ERIV) com solução salina isotônica em 28% dos casos, solução de bicarbonato de sódio em 79% e o volume médio de líquidos infundidos até a 6.^a hora foi de $41,8 \pm 16$ mL/kg. A média do tempo para correção da acidose foi de $10,9 \pm 7$ horas. Dos pacientes que apresentavam CAD grave 43,2% tiveram a acidose corrigida em 6 horas, enquanto que nos pacientes com CAD leve a moderada esta proporção foi de 60%. Os pacientes com persistência de acidose além da 6.^a hora receberam com menor freqüência dose de "ataque" de insulina e menor oferta de glicose endovenosa, além de apresentarem acidose mais grave na admissão. Hipopotassemia ocorreu em 42,8% dos internamentos, sendo mais frequente nos casos de CAD grave. Oito pacientes (2,4%) tiveram diagnóstico de EC, 4 destes foram à óbito devido a esta complicação e 1 devido à broncopneumonia e septicemia. Verificou-se que 21 pacientes apresentaram alterações neurológicas sutis e reversíveis, caracterizadas como edema cerebral subclínico (ECSC). Os pacientes com EC tinham idade menor ($6,1 \pm 4$ x $10,4 \pm 4$ anos) e nos exames da admissão, maior glicemia (640 ± 138 x 468 ± 194 mg/dL), gasometria com menor pH ($6,99 \pm 0,1$ x $7,12 \pm 0,01$), menor HCO_3^- ($2,2 \pm 1,9$ x $5,7 \pm 3$ mEq/L) e maior osmolalidade ($313 \pm 4,5$ x $304 \pm 18,8$ mOsm/kg). A análise dos fatores de risco para EC e ECSC mostrou que idade menor, uso de ERIV e níveis de HCO_3^- na admissão < 4 mEq/L foram as variáveis mais significativas. Dos 8 pacientes com EC, os 3 que sobreviveram foram os que receberam medidas terapêuticas específicas, como administração de manitol e/ou suporte ventilatório, antes de apresentarem irregularidade ou parada respiratória.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most frequent endocrine emergency in pediatric care. It is the most severe metabolic derangement in children with Diabetes Mellitus (DM) and cerebral edema (CE) is the major cause of death among these patients. 327 hospital admissions for DKA were reviewed in the Department of Pediatrics of the Hospital de Clínicas – UFPR from October 1983 to July 2005. Clinical presentation, treatment protocol and the outcome of the patients with DKA were evaluated. The incidence and risk factors for CE were also analysed. Mean age was $10,3 \pm 3,9$ years old. Failure of treatment was the most frequent cause of DKA in previously diabetic patients. Laboratory analysis at admission: blood glucose = 472 ± 195 mg/dL; pH = $7,12 \pm 0,1$; HCO_3^- = $5,6 \pm 3$ mEq/L; $p\text{CO}_2$ = 16 ± 6 mmHg; K^+ = $4,6 \pm 0,7$ mEq/L; Na^+ = $136 \pm 6,4$ and urea = 42 ± 20 mg/dL. Severe DKA ($\text{HCO}_3^- < 5$ mEq/L) was found in 42,5% of cases. Initial treatment during the first six hours included: initial expansion of the intravascular space (IEIV) with 0,9% saline in 28% of patients; use of sodium bicarbonate in 79%, mean insulin administration $0,42 \pm 0,24$ U/kg, including initial bolus of insulin, used in 53% of patients and mean volume infusion up to the 6th hour $41,8 \pm 16$ mL/kg. Mean time for acidosis correction was $10,9 \pm 7$ hours. 43,2% of patients with severe DKA had acidosis corrected (pH > 7,30 and $\text{HCO}_3^- > 15$ mEq/L) within 6 hours, compared to 60% in those with mild to moderate DKA. Patients whose acidosis was corrected within 6 hours had less severe acidosis on admission, had more frequently received initial insulin bolus and were treated with fluid maintenance with higher glucose content compared to those with persistent acidosis. Asymptomatic hyponatremia occurred in 42,8% of cases. Eight patients (2,4%) developed CE; 4 of these died because of this complication and 1 died because of pneumonia and septicemia. Those 3 patients with CE who survived had received mannitol and/or mechanical ventilatory support before respiratory arrest. Subtle and reversible neurological abnormalities, suggestive of high intracranial pressure were identified in 21 patients and were defined as subclinical cerebral edema (SCCE). Patients with CE were younger ($6,1 \pm 4$ x $10,4 \pm 4$ years old), had higher blood glucose levels on admission (640 ± 138 x 468 ± 194 mg/dL), had more severe acidosis (pH $6,99 \pm 0,1$ x $7,12 \pm 0,01$ and HCO_3^- $2,2 \pm 1,9$ x $5,7 \pm 3$ mEq/L) and higher osmolality ($313 \pm 4,5$ X $304 \pm 18,8$ mOsm/kg). Logistic regression identified the use of IEIV, $\text{HCO}_3^- < 4$ mEq/L at admission and younger age, as the most important risk factors for CE and SCCE.

1 INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação metabólica grave, observada principalmente em pacientes com *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 1. Como apresentação inicial de DM, a CAD ocorre em 18 a 75% dos casos (CHAESE, EISENBARTH, 1997; SILVEIRA et al., 2001; SPERLING, 2002b) sendo mais freqüente em pacientes de baixo poder sócio-econômico e em pacientes de idade menor, principalmente abaixo de 4 anos (EDGE, 1996; BUI, WERTHER e CAMERON, 2002; NEU et al., 2003). Nos pacientes com diagnóstico prévio representa falha no tratamento (SPERLING, 2002b; REWERS et al., 2002) ou presença de fator desencadeante (UMPIERREZ e KITABCHI, 2003; FLECKMAN, 1993).

Na CAD sempre estão presentes desidratação e distúrbios eletrolíticos (WHITE, 2000). Ocorre perda renal de eletrólitos como sódio, potássio e fósforo, sendo a hipopotassemia um dos distúrbios eletrolíticos mais freqüentes (CASTRO, 1991). Como a depleção na CAD é do tipo hiperosmolar, o espaço intravascular tem seu volume inicialmente preservado e os sinais clínicos mascaram o real grau de depleção (UNGER e FOSTER, 1998). Os corpos cetônicos β -hidróxibutirato (β -OHB) e aceto-acetato (AAC), produtos da oxidação dos ácidos graxos livres (AGL), são os responsáveis por gerar a acidose metabólica, que tem como característica *anion gap* aumentado (FLECKMAN, 1993). A poliúria, enquanto compensada pela polidipsia, mantém valores de glicemia menores do que 300 a 400mg/dL. À medida que o paciente não ingere quantidade de líquidos suficientes, ocorre diminuição do ritmo de filtração glomerular e a glicemia aumenta mais, atingindo valores maiores do que 600mg/dL (CASTRO, 1991; WHITE, 2000).

A hidratação para restauração do volume circulante e a administração de insulina são os pilares do tratamento da CAD (SPERLING, 2002a; SETIAN et al., 2003). A infusão de insulina tem como objetivo interromper a lipólise e a produção dos corpos cetônicos, diminuir a glicemia, ao bloquear as vias enzimáticas da neoglicogênese, e estimular a captação periférica e a oxidação da glicose (ZANGEN e LEVITSKY, 1996).

Alguns aspectos do tratamento da CAD têm sido motivo de controvérsia na literatura, dentre eles, a hidratação e o uso de solução de bicarbonato de sódio (BIC).

A maioria dos pacientes que interna em CAD já apresenta melhora clínica importante após 12 a 24 horas (LINARES, SCHUNK e LINDSAY, 1996). Entretanto, alguns deles podem não apresentar uma evolução tão satisfatória e irem à óbito por algum tipo de complicação. Em crianças e adolescentes com DM tipo 1 a CAD representa até 60% das causas de óbito (EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999).

O edema cerebral (EC) é a complicação mais temida no paciente com CAD, tanto pela sua maior freqüência quanto pela sua evolução devastadora (GLASER e KUPPERMAN, 2004). A mortalidade em pacientes com EC varia de 25 a 50% e, aproximadamente, metade dos pacientes que sobrevivem permanecem com seqüelas neurológicas (GLASER et al., 2001; EDGE et al., 2001; ROBERTS, SLOVER e CHASE, 2001). Os fatores que levam ao edema cerebral ainda não estão totalmente esclarecidos e são motivos de investigação incessante. Quanto mais se conhece sobre as alterações metabólicas, hemodinâmicas e neurológicas que predominam no paciente com CAD que desenvolve EC, maior a possibilidade de prever e prevenir esta evolução de maneira precisa e eficaz.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi revisar todos os internamentos por CAD ocorridos no DPHC para analisar a apresentação inicial, o tratamento instituído e a evolução dos dados clínicos e laboratoriais destes pacientes.

Os objetivos específicos foram:

- Analisar as complicações metabólicas, hipoglicemia e hipopotassemia, relacionadas à CAD;
- Avaliar quais dados admissionais e de tratamento se correlacionaram com a correção da acidose metabólica em 6 horas;
- Avaliar a incidência de edema cerebral e os fatores de risco para esta complicação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 Definição, Classificação e Epidemiologia

Diabetes Mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada por hiperglicemia. É causada por deficiência de secreção ou da ação da insulina (SPERLING, 2002a). Como a insulina é um hormônio essencialmente anabolizante, os desequilíbrios metabólicos não envolvem somente o controle da glicemia, mas também dos lipídeos e das proteínas (SETIAN et al., 2003).

Os dois principais mecanismos que produzem diabetes são decorrentes da lesão das células β do pâncreas, levando à deficiência parcial ou completa de insulina, ou decorrentes da resistência à insulina a nível tecidual (DRASH, 1996).

O DM tipo 1, antes denominado diabetes juvenil ou *diabetes mellitus* insulino-dependente, caracteriza-se por deficiência na produção de insulina, resultante da destruição das células β do pâncreas, mediada por mecanismos imunológicos (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994). Ocorre insulinopenia grave e dependência de insulina exógena para evitar cetose e preservar a vida (SPERLING, 2002a). Sua associação com alguns antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLA), bem como o desenvolvimento de anticorpos anti-ilhota, anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico) e anti-insulina colocam-na claramente como uma doença de origem auto-imune (SETIAN et al., 2003).

O início do DM tipo 1 ocorre predominantemente na infância, mas pode surgir em qualquer idade (SPERLING, 2002a). É a doença endócrino-metabólica mais comum na infância e tem uma incidência variável nas diversas regiões, desde 0,1 caso por 100.000 habitantes por ano em Zunyi, na China, e em Caracas, na Venezuela, até 36,8/100.000 na Sardenha. No Brasil, dados referentes a três centros do estado de São Paulo mostram uma incidência de 8/100.000 (KARVONEN et al., 2000).

2.1.2 Fisiopatologia do DM

O problema principal no DM é a deficiência de insulina. Em condições normais a insulina produzida no momento pós-prandial, por estimular a síntese dos transportadores de membrana de glicose (GLUT-4) e a translocação deles, a partir dos estoques intracelulares, para a superfície celular, permite que a glicose seja captada pelas células (ZANGEN e LEVITSKY, 1996). A insulina também faz com que a glicose seja utilizada pelos tecidos como fonte de energia, ao estimular as enzimas envolvidas na glicólise (glicoquinase, fosfofrutoquinase e piruvato-quinase) (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

No fígado, a insulina promove armazenamento de glicose em forma de glicogênio hepático, ao estimular a enzima glicogênio sintetase. Bloqueia a produção de glicose por neoglicogênese, ao inibir a enzima frutose-1,6-bifosfatase, e por glicogenólise, ao inibir a glicogênio-fosforilase. Ainda inibe a cetogênese, inativando a enzima chave para oxidação dos AGL, carnitil-palmitol-transferase I (GUYTON, 1989; WHITE, 2000).

No tecido adiposo a insulina inibe a enzima lipoproteína lipase, bloqueando a lipólise e estimula a esterificação dos AGL em triglicerídeos, promovendo a lipogênese (GUYTON, 1989; ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

Quando a lesão inflamatória do pâncreas destrói aproximadamente 80 a 90% das células β , a redução da capacidade de produção de insulina leva à hiperglicemia (SPERLING, 2002a). A falta de insulina causa diminuição da disponibilidade dos transportadores de glicose GLUT-4 na membrana celular, reduzindo a capacidade dos tecidos em utilizar glicose como fonte de energia, mesmo com níveis mais altos de glicemia (FLECKMAN, 1993).

Semelhante ao que se observa no jejum prolongado, os baixos níveis de insulina e o aumento do glucagon, hormônio contra-regulador da insulina, promovem a produção hepática de glicose (WHITE, 2000). Isto ocorre porque este perfil hormonal ativa as enzimas glicogênio-fosforilase, que promove a glicogenólise e a frutose-1,6-bifosfatase, piruvato-carboxilase e fosfoenolpiruvato-carboxilase, promovendo a

neoglicogênese a partir do glicerol, lactato e alanina (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994, UNGER e FOSTER, 1998).

Assim, a glicemia aumenta progressivamente. Inicialmente, a incapacidade da utilização periférica da glicose causa hiperglicemia pós-prandial. Na evolução, a constante produção hepática de glicose causa também hiperglicemia de jejum (SPERLING, 2002a). A diurese osmótica ocorre quando a glicemia atinge valores maiores do que 160 a 180mg/dL, que é o limite máximo de reabsorção tubular renal de glicose. A criança manifesta aumento do volume e da quantidade de diurese chegando a eliminar 3 a 5 litros de urina por dia (SPERLING, 1990). A enurese, em criança que já tinha adequado controle esfinteriano, e a nictúria são queixas comuns nesta situação (VANELLI et al., 1999; QUINN et al., 2006). A perda excessiva de água causa polidipsia, com preferência por líquidos doces (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

No tecido muscular, a ausência da ação da insulina causa redução da reposição de nitrogênio e diminuição da síntese protéica, resultando em catabolismo. A consequência clínica da alteração do metabolismo das proteínas e dos lipídeos é a perda de massa muscular e o consumo de tecido adiposo (GUYTON, 1989). O emagrecimento reflete o estado de catabolismo do paciente (SPERLING, 2002a).

A progressão da lesão das células β agrava a deficiência de insulina e este desequilíbrio hormonal adquire proporções mais graves. Embora a falta de insulina exerça um papel fundamental, o aumento dos hormônios contra-reguladores como o cortisol, catecolaminas, glucagon e hormônio de crescimento, amplificam e aceleram a magnitude das alterações metabólicas já presentes, resultando na CAD (SPERLING, 1990; UNGER e FOSTER, 1998).

Sem poder oxidar a glicose para produção de ATP, tecidos como SNC e músculo utilizam os corpos cetônicos como fonte de energia (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994). Estes são produzidos pelo fígado por meio da oxidação dos AGL, provenientes da degradação dos triglicerídeos do tecido adiposo.

No tecido adiposo, a falta da insulina e o aumento dos hormônios contra-reguladores estimulam a lipoproteína lipase, enzima que promove a degradação dos

triglicerídeos, liberando para a corrente sanguínea grandes quantidades de AGL e glicerol (SPERLING, 1990). O aumento do glucagon estimula a ativação da enzima hepática carnitina-palmitol-transferase, que promove a oxidação do enorme aporte de AGL que chega ao fígado (UNGER e FOSTER, 1998). Começa, então, uma produção crescente e incessante de corpos cetônicos β -OHB e AAC (FLECKMAN, 1993). Estes atingem níveis tão elevados que excedem a capacidade máxima de utilização, causando acidose metabólica. Também excedem o limite máximo de reabsorção tubular renal, causando cetonúria (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

2.2 CETOACIDOSE DIABÉTICA

Cetoacidose diabética é a manifestação mais grave da descompensação metabólica decorrente da deficiência de insulina. É a emergência endócrina mais freqüente nos atendimentos pediátricos e a maior causa de morbidade e mortalidade em crianças com DM tipo 1 (CASTRO, 1991; ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994). Ocorre pela falência em se detectar os primeiros sinais de DM, à medida que agravam-se a deficiência de insulina e os distúrbios metabólicos (ZANGEN e LEVITSKY, 1996).

2.2.1 Incidência e Causas

Em 25 a 70% dos pacientes com DM tipo 1 o diagnóstico inicial é feito em vigência de CAD (CHAESE e EISENBARTH, 1997; SPERLING, 2002a). Um levantamento epidemiológico de pacientes diabéticos em Pelotas, no Rio Grande do Sul, mostrou uma taxa de 18% (SILVEIRA et al., 2001).

Apresentação inicial de DM em CAD é mais freqüente em pacientes de baixo poder sócio-econômico e em pacientes de menor idade, principalmente nos menores de quatro anos (EDGE, 1996; BUI, WERTHER e CAMERON, 2002; NEU et al., 2003). Nos lactentes se observa maior dificuldade da família em detectar os sinais iniciais de diabetes, como poliúria e polidipsia. O uso de fraldas absorventes e o fato de ficarem em creches, com mais de uma pessoa responsável pelos cuidados, atrasam a observação de aumento da diurese (QUINN et al., 2006). Nas crianças que ainda

não falam, a polidipsia pode não ser facilmente evidenciada e a apresentação clínica se dá com maior gravidade dos distúrbios metabólicos (ZANGEN e LEVITSKY, 1996).

Nos pacientes com diagnóstico prévio de DM, já em tratamento com insulina, CAD representa falha no tratamento ou nos cuidados com a doença. Esta situação ocorre por vários motivos: uso irregular ou omissão de dose de insulina em pacientes com problemas emocionais, principalmente naqueles que são os únicos responsáveis pelo cuidado com o DM; em crianças de famílias com dificuldades de relacionamento e/ou problemas financeiros, e em pacientes e/ou famílias com doenças psiquiátricas (SPERLING, 2002b; REWERS et al., 2002).

Cetoacidose diabética pode resultar também do manejo inadequado do paciente com DM durante intercorrências como infecções, trauma, cirurgia ou estresse emocional, quando os níveis dos hormônios contra-reguladores da insulina estão elevados, o que promove resistência insulínica. O estado geral comprometido, associado à inapetência, pode induzir a família a não fazer a aplicação habitual de insulina ou fazê-la em menor dose, por temer hipoglicemia. Isto causa deficiência de insulina em relação ao aumento dos hormônios contra-reguladores, suficiente para desencadear a CAD. Nos pacientes que apresentam mal controle metabólico crônico, por uso irregular ou insuficiente de insulina, as situações de estresse descritas acima podem ser suficientes para levar à CAD (ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

2.2.2 Morbidade e Mortalidade em Cetoacidose Diabética

De 25 a 50% dos óbitos em pacientes com DM tipo 1 são causados por CAD (PODAR et al., 2000; DAHLQUIST e KÄLLÉN, 2005; ZARGAR et al., 1999). Em crianças e adolescentes diabéticos, CAD é a causa de até 60% dos óbitos (EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999).

As complicações graves que podem ocorrer num paciente com CAD são as responsáveis pela morbidade e mortalidade. Dentre elas estão o EC, hemorragia ou trombose no sistema nervoso central (SNC), edema pulmonar, arritmias cardíacas,

devido a distúrbios metabólicos, insuficiência renal e mucormicose rinocerebral (ZANGEN e LEVITSKY, 1996; WHITE, 2000; GLASER e KUPPERMANN, 2004).

O EC é a complicação grave mais freqüente em crianças e adolescentes. Ocorre em torno de 1 a 5% dos casos (MAHONEY, VLEEK e DeLAGUILA, 1999; GLASER et al., 2001; EDGE et al., 2001; BUI, WERTHER e CAMERON, 2002). É uma complicação de evolução rápida e devastadora, pois a mortalidade varia de 25 a 50% e, aproximadamente metade dos pacientes que sobrevive permanece com seqüelas neurológicas (GLASER et al., 2001; EDGE et al., 2001; ROBERTS, SLOVER e CHASE, 2001). Vários autores têm demonstrado que o EC é encontrado em 60 a 90% das crianças que vão a óbito por CAD (EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006).

2.2.3 Apresentação Clínica em Cetoacidose Diabética

CAD é definida por: hiperglicemia, habitualmente acima de 250mg/dL, acidose metabólica com pH menor do que 7,30 ou bicarbonato (HCO_3^-) menor do que 15mEq/L, com presença de cetonemia e cetonúria e depleção do espaço extracelular (SPERLING, 1990).

Como a depleção na CAD é do tipo hiperosmolar, as células perdem água para o espaço intravascular fazendo com que a desidratação predominante seja a intracelular. O espaço intravascular mantém, inicialmente, seu volume, de tal forma que os sinais clínicos mascaram o real grau de depleção (UNGER e FOSTER, 1998).

A CAD, geralmente, é classificada segundo a gravidade da acidose em moderada, quando o pH é $< 7,20$ ou $\text{HCO}_3^- < 10\text{mEq/L}$ e grave, quando o pH é $< 7,10$ ou o $\text{HCO}_3^- < 5\text{mEq/L}$ (ZANGEN e LEVITSKY, 1996; CHAESE e EISENBARTH, 1997).

Um paciente com CAD costuma apresentar-se emagrecido, com sede intensa, náusea, vômitos, astenia, dor abdominal, com diminuição dos ruídos hidro-aéreos devido à gastroparesia, pele quente, sonolência, hiporreflexia e sinais de desidratação como mucosas secas, ausência de lágrimas, diminuição do turgor cutâneo e hipotensão

ortostática (SPERLING, 1990; FLECKMAN, 1993). A respiração do tipo Kussmaul, com taquipnéia profunda, é consequência da acidose metabólica grave. Além disso, o paciente com CAD exala odor adocicado de acetona proveniente do metabolismo das elevadas concentrações do AAC (GUYTON, 1989).

O nível de consciência alterado pode ser consequência do estado de hiperosmolalidade (SPERLING, 2002b, UMPIERREZ e KITABCHI, 2003; SPERLING, 1990), da gravidade da acidose (EDGE et al., 2006b) ou ainda, ser um indício de complicação neurológica como EC (GLASER et al., 2001; MARCIN et al., 2002).

Febre é rara e, quando presente, é um forte indício de infecção (WHITE, 2000; GLASER e KUPERMANN, 2004). O hemograma revela hemoconcentração, que reflete o grau de desidratação, e leucocitose com desvio à esquerda, sendo que o número de leucócitos pode chegar a 40.000 células/cm³ e não representa, necessariamente, infecção (ZANGEN e LEVITSKY, 1996). A leucocitose é atribuída ao estresse e à acidose, que produzem mobilização de formas imaturas da medula óssea (FLOOD e CHIANG, 2001; UMPIERREZ e KITABCHHI, 2003). O número de leucócitos tende a diminuir durante o tratamento sendo sua persistência sugestiva de processo infeccioso (WHITE, 2000).

2.2.4 Alterações Metabólicas Presentes na Cetoacidose Diabética

Algumas alterações laboratoriais que podem ocorrer num paciente com CAD são: aumento do *anion gap*, geralmente acima de 16mEq/L, devido aos elevados níveis de corpos cetônicos; hiperamilasemia, que não indica necessariamente a presença de pancreatite e hiperuricemia, devido à desidratação (WHITE, 2000; SPERLING, 2002b)

Uma vez estabelecida a CAD, o paciente sempre apresenta algum grau de desidratação e os distúrbios eletrolíticos estarão presentes, mesmo que a acidose não seja grave (WHITE, 2000).

2.2.4.1 O sódio

Na CAD os valores de sódio podem estar elevados, normais ou baixos (SPERLING, 1990). Os rins possuem baixo limiar para excreção dos cetoácidos, os quais agem nos túbulos distais como ânions não absorvíveis, e são excretados na urina na forma de sais de sódio e potássio. Deste modo, a eliminação renal dos cetoácidos causa perda destes dois eletrólitos, acentuando a perda já causada pela diurese osmótica (UNGER e FOSTER, 1998).

Existem dois fatores importantes que interferem na dosagem dos níveis séricos de sódio, tornando-os ainda mais baixos do que o seu valor real. Primeiro, os AGL interferem na análise bioquímica de sódio causando artifício que resulta em falsa diminuição dos seus valores (UNGER e FOSTER, 1998). Segundo, como consequência da hiperglicemia e do aumento da osmolalidade plasmática, ocorre um movimento da água do espaço intracelular para o espaço intravascular, causando hiponatremia dilucional. Observa-se uma diminuição de 1,6mEq/L no sódio plasmático para cada 100mg/dL de glicose acima de 100mg/dL (CHAESE e EISENBARTH, 1997). Com a hidratação e as primeiras doses de insulina, a glicemia começa a diminuir, sendo esperado que os valores do sódio plasmático aumentem gradativamente (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994).

Alguns pacientes apresentam-se com hipernatremia, o que reflete um grau de depleção mais acentuado, quando a perda de água pela diurese osmótica é mais intensa e prolongada (CASTRO, 1991; UMPIERREZ e KITABCHI, 2003) ou quando os pacientes ingerem grande quantidade de bebidas contendo sódio, como refrigerantes e bebidas isotônicas (McDONNELL et al., 2005).

2.2.4.2 O potássio

O potássio é o eletrólito espoliado em maior magnitude. Da mesma forma que o sódio, o potássio também é eliminado na urina devido à diurese osmótica e à excreção dos cetoácidos. Além disto, o hiperaldosteronismo, presente na CAD devido à

depleção e diminuição do volume circulante, intensifica a excreção renal de potássio (ZANGEN e LEVITSKY, 1996). Apesar da perda real significativa deste eletrólito, o seu nível plasmático pode estar normal ou até elevado devido a dois fatores:

- a) A acidose faz com que o potássio saia do espaço intracelular na troca por íon hidrogênio que entra na célula;
- b) Normalmente, no tecido muscular a insulina promove o direcionamento do potássio para o espaço intracelular, onde é armazenado juntamente com proteína e glicogênio. Sem o estímulo da insulina, ele é movido para o espaço extracelular (FLECKMAN, 1993; ARSLANIAN, BECKER e DRASH, 1994).

Com o início da hidratação e insulinização existe uma tendência de que o potássio retorne para o espaço intracelular. Os níveis séricos de potássio diminuem, tendendo a causar hipocalemia potencialmente grave (SPERLING, 2002b). Sua reposição deve ser iniciada tão logo comecem a hidratação e a insulinização e o paciente apresente diurese (VANELLI e CHIARRELLI, 2003; GLASER e KUPPERMAN, 2004). Quanto menor o valor do potássio sérico na admissão, mais precoce e maior deve ser sua reposição (KRISHNA, 1997; FLECKMAN, 1993; BRADIN, 2005).

2.2.4.3 O fósforo

O fósforo é um eletrólito cuja quantidade corporal também está diminuída e os níveis séricos não refletem adequadamente o grau de seu déficit. A deficiência de insulina, associada à hipertonidade e ao aumento do catabolismo, contribui para a saída do fósforo de dentro das células para o espaço intravascular (FLECKMAN, 1993). Apesar de ser difícil mostrar a relevância clínica da hipofosfatemia, sabe-se que ela causa baixos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3 DPG) nas hemácias. Isto dificultaria a liberação de oxigênio nos tecidos periféricos, ao desviar para a esquerda a curva de dissociação da hemoglobina. Entretanto, a acidose, que também exerce influência na hemoglobina, promove uma facilitação da liberação do oxigênio, ao

desviar para a direita a curva de dissociação da hemoglobina (efeito Bohr), compensando os baixos níveis de 2,3 DPG. Com a correção da acidose, sem a reposição de fosfato, ocorreria uma tendência da hemoglobina em reter oxigênio, podendo causar hipóxia tecidual (SPERLING, 1990). Sendo assim, a maioria dos protocolos de tratamento de CAD recomenda a reposição deste eletrólito (SPERLING, 2002b; WHITE, 2000; ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; DUNGER et al., 2004), embora outros não o façam, ou recomendem somente em caso de hipofosfatemia grave ($<1\text{mg/dL}$) (FLECKMAN, 1993; KAUFMAN e HALVORSON, 1999).

2.2.4.4 A acidose

Os corpos cetônicos β -OHB e AAC, produtos da oxidação dos AGL, são liberados pelo fígado em quantidades elevadas. Eles são os responsáveis por gerar a acidose metabólica, que tem como característica *anion gap* aumentado (FLECKMAN, 1993). À medida que o paciente com CAD é hidratado e começa a receber insulina, os tecidos voltam a utilizar glicose como fonte de energia e cessa a produção dos corpos cetônicos. A tendência é que a acidose se resolva com estas medidas terapêuticas (CHAESE e EISENBARTH, 1997). Entretanto, a acidose metabólica grave causa riscos para o paciente como: diminuição do volume respiratório por minuto, aumento da resistência insulínica, hipotensão e risco de choque circulatório devido à diminuição do tônus vascular periférico e disfunção miocárdica. Nestes casos, é recomendada administração de BIC (SPERLING, 2002b).

Entretanto, nos últimos anos tem havido muita discussão sobre o real benefício do uso de BIC no tratamento da CAD. Diversos autores sugerem não usá-lo devido aos seus possíveis efeitos secundários em pacientes com CAD tais como: 1) diminuição paradoxal do pH intracelular no SNC devido à difusão facilitada do CO_2 , proveniente do HCO_3^- , pela barreira hemato-encefálica (BHE); 2) efeito negativo sobre a curva de dissociação de hemoglobina, diminuindo a liberação de oxigênio periférico; 3) aumento da incidência de hipopotassemia; 4) alcalose tardia (FLECKMAN,

1993; WHITE, 2000) e 5) indução à persistência de produção hepática de corpos cetônicos (OKUDA et al., 1996). Além disso, estudos retrospectivos mostram que o EC ocorre com maior frequência nos pacientes que recebem BIC (GLASER et al., 2001) e que esta medida terapêutica também está relacionada a maior tempo de hospitalização (GREEN et al., 1998). Porém, nestes estudos, por não haver grupo controle de pacientes com a mesma gravidade de acidose e que não receberam BIC, não é possível estabelecer uma relação causal entre o uso de BIC e estes eventos adversos. E ainda, nos últimos anos, mesmo com a diminuição do uso de BIC, não se observou diminuição da incidência de EC (DUNGER e EDGE, 2001).

Os últimos consensos sobre tratamento de CAD em crianças concordam em afirmar que pacientes com acidose extremamente grave, isto é, $\text{pH} < 6,9$, podem se beneficiar do uso de BIC (DUNGER et al., 2001; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006). Não obstante, outros autores têm sugerido que, mesmo em caso de acidose grave, a BIC não deve ser administrada ou, então, que o seja somente em casos de instabilidade hemodinâmica ou hiperpotassemia (GLASER e KUPPERMAN, 2004; HATUN, ÇIZMECIOGLU e TOPRAK, 2005).

Normalmente, durante o período de jejum, a relação entre o βOHB e o AAC é de 3:1. Na CAD esta relação aumenta para até 15 a 20:1 (KECSKES, 1993). Este fato é importante, pois as fitas reagentes e outros métodos que medem cetonúria pela reação de nitroprussiato de sódio, reagem somente com AAC. Portanto, elas podem subestimar o grau de cetose no paciente que interna com CAD (SPERLING, 1990; WHITE, 2000). Além disto, à medida que o paciente é hidratado e insulinizado, o βOHB , já existente, é convertido em AAC. O controle da cetonúria pode dar a falsa idéia de que a cetose está piorando (WALLACE e MATTHEWS, 2004).

2.2.4.5 Hiperglicemia

A poliúria, enquanto compensada pela polidipsia, mantém valores de glicemia menores do que 300 a 400mg/dL, devido à eliminação contínua de glicose na urina.

À medida que o paciente não ingere quantidade de líquido suficiente para compensar a poliúria, começa a ocorrer depleção e diminuição do ritmo de filtração glomerular. Com a diminuição do volume urinário, a glicemia aumenta mais, atingindo valores maiores do que 600mg/dL. Portanto, o achado de glicemias tão elevadas sugere depleção grave ou o uso de bebidas açucaradas (CASTRO, 1991; WHITE, 2000).

Em alguns poucos casos é possível ocorrer CAD com glicemia normal ou quase normal. Pacientes que se mantêm bem hidratados e que, por motivo de náuseas ou vômitos, ficam sem ingerir alimentos por longo período, podem apresentar-se com glicemias pouco elevadas. Alguns pacientes, já em tratamento para DM, ao perceberem seu estado de descompensação metabólica, aplicam insulina antes de irem ao hospital. Este tratamento de emergência pode até diminuir a glicemia, porém, quase sempre, a dose de insulina é insuficiente para reverter a cetogênese (FLECKMAN, 1993).

Como todo paciente em CAD encontra-se em estado de deficiência absoluta ou relativa de insulina, ela deve ser parte fundamental do tratamento. A administração de insulina tem o objetivo de interromper a lipólise e a produção dos corpos cetônicos e diminuir a glicemia, ao bloquear as vias enzimáticas da neoglicogênese e estimular a captação periférica e a oxidação da glicose (ZANGEN e LEVITSKY, 1996).

A insulina utilizada no tratamento do paciente com CAD é a insulina regular e a via de administração pode ser a intramuscular, em caso de boa perfusão periférica, ou infusão endovenosa contínua. Tem sido relatado que a via endovenosa contínua é preferida devido ao fato de levar mais rapidamente à máxima ação da insulina (GLASER e KUPPERMAN, 2004), de causar menos hipoglicemia (BUTKIEWICZ et al., 1995) e de permitir maior estabilidade dos níveis séricos de insulina (DUNGER, et al., 2004). A dose deve ser de 0,1U/kg/hora. Existem trabalhos mostrando bons resultados com uso de análogo de insulina de ação rápida *lispro* (MANNA et al., 2005) e *aspart* (UMPIERREZ et al., 2004), via subcutânea.

Alguns autores recomendam, inicialmente, só hidratar, atrasando o início da administração de insulina. A justificativa para tal conduta é que a hidratação, ao

melhorar o ritmo de filtração glomerular e promover eliminação renal de glicose, já teria efeito na diminuição da glicemia (YORDAM et al., 2005; VANELLI e CHIARELLI, 2003; BRADIN, 2005). Outros recomendam iniciar administração de insulina desde o início do tratamento, argumentando que não se deve prolongar o tempo em que o paciente fica em acidose (COLLET-SOLBERG, 2001; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006; ZANCHET, FREY e SANDRINI, 2007).

A glicemia não deve diminuir abruptamente, pois a rápida redução da osmolalidade plasmática está envolvida com o surgimento do EC (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; KAUFMAN e HALVORSON, 1999). O ideal é que ela diminua 50 a 100mg/dL por hora (YORDAM et al., 2005).

Geralmente a hiperglicemia melhora antes da acidose. Por isso, realiza-se monitorização da glicemia a cada hora. Frequentemente é necessário adicionar glicose ao plano de manutenção, para, assim, permitir a continuidade da insulinização até cessar a cetogênese e ocorrer a correção da acidose (SPERLING, 1990; FISKEN, 1999). O momento em que se inicia administração de glicose ao paciente que está sendo insulinizado varia segundo os autores, sendo sugerido desde o início do tratamento (ZANCHET, FREY e SANDRINI, 2007) ou quando a glicemia atinge valores em torno de 250 a 300mg/dL (DUNGER et al., 2004; VANELLI e CHIARELLI, 2003; BRADIN, 2005).

A infusão de insulina deve ser mantida até que se interrompa efetivamente a cetogênese. Wallace e Matthews (2004) mostraram vantagens ao se monitorizar a evolução do tratamento de pacientes com CAD com medida da cetonemia capilar. O dispositivo mede β OHB em tiras reagentes e permite titular, de maneira mais precisa, a necessidade de manter infusão de insulina, mesmo quando a glicemia já está normalizada.

2.2.5 A Hidratação e o Risco de Edema Cerebral

A estimativa do grau de depleção num paciente com CAD também tem sido motivo de muita controvérsia. Até o final dos anos 90, e ainda atualmente, a maioria dos protocolos estabeleciam-na como sendo equivalente a 10% do peso, em litros (SPERLING, 1990; ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; SETIAN et al., 2003). Assim, o paciente era hidratado com este volume de líquido em 24 a 36 horas, além de receber na primeira hora o volume usado para expansão inicial, equivalente a 10 a 20mL/kg. Era sugerido que durante a expansão inicial se infundisse solução salina isotônica e, posteriormente, se mudasse para solução salina hipotônica a 0,45%, que contém 75mEq/L de sódio (KECSKES, 1993; SPERLING, 2002b; WHITE, 2000). O uso desta solução hipotônica ajudaria a prevenir a acidose hiperclorêmica, resultante da oferta excessiva de cloreto de sódio (MATZ, 2000).

O EC era tido como uma complicação grave e imprevisível até que, em 1988, Duck e Wyatt publicaram uma revisão de 42 casos de pacientes com EC relacionado a CAD. Neste relato, 38 dos 42 pacientes com EC receberam um volume de hidratação superior a 4 litros por m^2 nas primeiras 24 horas. Este estudo gerou grande preocupação em torno da questão da hidratação como possível causa de EC. Os protocolos de tratamento de CAD que recomendavam expansão inicial com 10 a 20mL/kg de solução salina mais a hidratação calculada em 10% do peso e o volume de manutenção, totalizavam um volume a ser infundido que equivalia aproximadamente à 4 a 5L/ m^2 /dia.

Três outras constatações importantes colaboraram para a preocupação de que o EC fosse realmente relacionado ao tratamento, particularmente à hidratação: a) a manifestação freqüente do EC entre 2 a 18 horas do início do tratamento, muitas vezes quando o paciente começa a mostrar sinais de melhora clínica e quando já recebeu a maior parte do volume de líquidos a ser infundido (SPERLING, 1990; CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003; INWARD e CHAMBERS, 2002); b) o achado freqüente de hiponatremia no momento das manifestações neurológicas do EC,

podendo sugerir que houve oferta excessiva de água durante a hidratação (HARRIS, FIORDALISI e FINBERG, 1988); c) os resultados de dois estudos experimentais que compararam o uso de solução hipotônica e solução isotônica para reidratação no tratamento da CAD. No estudo de Harris, Fiordalisi e Yu (1996), realizado em coelhos, a utilização de solução hipotônica acarretou maior aumento da pressão intracraniana; e no estudo de Silver et al. (1997), realizado em ratos, esta solução causou maior acúmulo de água no SNC.

2.2.5.1 Teorias sobre as causas do Edema Cerebral

Algumas teorias tentam explicar a fisiopatologia do EC:

- a) Teoria citotóxica: durante a CAD, a hiperglicemia e a desidratação determinam um estado de hiperosmolalidade sérica, por isso as células tendem a perder água para o espaço intravascular. Na tentativa de conservar água, as células no SNC acumulam moléculas osmoticamente ativas, como taurina, glutamina e mioinositol, anteriormente denominados osmóis idiogênicos, para equilibrar a hiperosmolalidade extracelular (KECSKES, 1993). Durante o tratamento, a hidratação e diminuição da glicemia levam à diminuição abrupta da osmolalidade plasmática. Entretanto, as células do SNC demoram em dissipar suas moléculas osmoprotetoras e, com isso, cria-se um gradiente osmótico, onde o SNC permanece transitoriamente hiperosmolar em relação ao plasma. Isto causaria um movimento de água para dentro das células, com consequente edema celular (McALOON, CARSON e CREAN, 1990; HAMMOND, 1992; EDGE, 2000).
- b) Teoria do edema vasogênico: a gravidade da acidose causa lesão do endotélio capilar no SNC com alteração da BHE. Durante a hidratação, o aumento da pressão hidrostática capilar promoveria o extravasamento de líquido e o edema (CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003).

- c) Teoria da bomba de sódio/hidrogênio (Na^+/H^+): esta é uma bomba localizada na membrana celular, muito sensível à mudanças do pH do citosol e que regula o volume celular. Antes do tratamento, tanto o meio intra como o extracelular estão acidóticos. Quando se inicia a insulinização, e a acidose começa a diminuir, o citosol mantém acidose maior do que o meio extracelular. Este gradiente ativaria a bomba de Na^+/H^+ e o H^+ do intracelular seria trocado pelo sódio, que então entraria na célula. A entrada de sódio na célula favoreceria influxo de água, levando ao edema (EDGE, 2000, WHITE, 2000). Além disso, a insulina parece ter um efeito direto na ativação desta bomba (CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003).
- d) Teoria do aumento da vasopressina: os níveis de vasopressina estão significativamente elevados na CAD. Isto se deve à depleção severa causada pela diurese osmótica. Com a insulinização e diminuição da glicemia, a diurese osmótica diminui. A hidratação, associada à permanência de níveis elevados de vasopressina, poderia causar intoxicação por água e edema. Esta teoria é reforçada pelos baixos níveis de sódio plasmático encontrados no momento da manifestação neurológica do EC (DUCK e WYATT, 1988; MAHONEY, VLEEK e DelAGUILA, 1999). Existe, porém, a possibilidade de que os baixos níveis de sódio sejam consequência do dano neurológico decorrente do EC, refletindo secreção inapropriada de hormônio anti-diurético ou síndrome cerebral de perda de sal (GLASER, 2001; MUIR, 2000; ROSENBLOOM, 2005).

Iniciou-se, assim, uma era de questionamentos sobre a melhor maneira de hidratar uma criança em CAD, sem colocá-la em risco para desenvolver EC (HARRIS, FIORDALISI e FINBERG, 1988; ROBERTS, 1995; RUTLEDGE e COUCH, 2000). Kaufman e Halvorson (1999) enfatizam que os pacientes apresentam diferentes graus de gravidade de depleção e que a hidratação deve ser adequada para cada caso. De

uma maneira mais extrema, Inward e Chambers (2002) citam que, como o rim normal é capaz de concentrar a urina até quatro vezes, só o fluido de manutenção já seria suficiente para prover tanto o volume necessário para reposição de perdas quanto o volume para correção da depleção.

Harris e Fiordalisi (2002) lembram que o problema da hidratação na CAD não é definir o volume a ser dado, mas sim, qual o real grau de depleção. Segundo elas, CAD grave não implica obrigatoriamente em depleção grave. Um paciente com acidose grave apresenta pele moteada, fria e taquipnéia, que resseca a mucosa oral, dando a impressão de depleção grave. Porém, se sempre a calcularmos baseada em 10% do peso corporal, invariavelmente estaremos super-hidratando os pacientes com depleção leve a moderada.

Entretanto, relatos de casos de EC mostraram resultados conflitantes quanto à associação entre a hidratação e o surgimento do EC (ROSENBLOOM, 1990, MAHONEY, VLEEK, DeLAGUILA, 1999). Além disso, existem pacientes que já internam com sinais neurológicos sugestivos de EC, antes de receberem hidratação (ROBERTS, SLOVER e CHASE, 2001 CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003; LAWRENCE et al., 2005; EDGE et al., 2001). E mais, alguns pacientes vão à óbito por EC antes mesmo de chegarem ao hospital e receberem qualquer tratamento (GLASGOW, 1991; EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999). Estes dados colocam em dúvida que a hidratação seja a única causa do EC.

Edge (2000), após uma ampla revisão de possíveis mecanismos bioquímicos e endócrinos que explicassem o surgimento do EC, concluiu que análises retrospectivas não permitem que se chegue a conclusões definitivas. Segundo ela, o EC é uma complicação rara e, para que se obtenha um número de casos satisfatório para análise dos fatores de risco, é necessário que se façam estudos multicêntricos. Desta forma, surgem dificuldades como: pacientes que são tratados em hospitais diferentes que adotam protocolos diferentes; nem todos os dados do internamento estão disponíveis para análise; e, o mais importante, neste tipo de análise não existe grupo controle de pacientes com e sem EC que tenham sido tratados de maneira semelhante.

A literatura permanece inconclusiva nesta questão. O reflexo desta incerteza pode ser visto na publicação de Dunger et al., em 2004, sobre o consenso para tratamento de CAD em crianças e adolescentes, realizado em 2003, e que reuniu a *European Society for Paediatric Endocrinology*, a *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* e a *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*. Neste consenso não se estabelece de maneira precisa como quantificar a depleção na CAD.

2.2.5.2 Fatores de risco para Edema Cerebral

A publicação de três grandes estudos populacionais, com número expressivo de pacientes com EC, permitiu chegar a um consenso na identificação dos fatores de risco para o surgimento do EC. Tipicamente, os pacientes com maior risco para esta complicação são aqueles admitidos com acidose mais grave e uréia mais elevada (GLASER et al., 2001; LAWRENCE et al., 2005; HATUN, ÇIZMECIOGLU e TOPRAK, 2005) e sem diagnóstico prévio de DM (EDGE et al., 2001). Todos estes fatores sugerem que o EC não é uma situação iatrogênica, mas sim relacionada ao longo tempo de permanência em acidose (DUNGER e EDGE, 2001).

Por precaução, atualmente recomenda-se que a hidratação seja calculada, não com base na porcentagem do peso corporal, mas sim no equivalente a 1,5 a 2 vezes o volume utilizado para manutenção (FELNER e WHITE, 2001; DUNGER et al., 2004). Recomenda-se, também, que ela seja feita em 48 horas, e que o tipo de solução a ser infundida para corrigir a depleção seja solução isotônica ou Ringer lactato, e que o plano de manutenção tenha uma osmolalidade maior ou igual a 0,45% (WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006). Sugere-se que a expansão inicial seja restrita aos casos onde há instabilidade hemodinâmica, e que este volume, a ser infundido na primeira hora, seja descontado do volume calculado para hidratação (WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006). Além disso, orienta-se que não se reponham as perdas por diurese excessiva (DUNGER et al., 2004) embora autores como Umpierrez e Kitabchi (2003) ainda recomendem tal medida.

Nos anos 80, a realização de tomografia computadorizada em pacientes em tratamento para CAD, permitiu observar alterações características de EC, mesmo naqueles que não chegaram a desenvolver manifestação clínica típica (KRANE et al., 1985). Posteriormente, outros autores não verificaram tais alterações (SMEDMAN et al., 1997).

Com a evolução tecnológica dos exames de imagem, recentemente, autores como Figueroa et al. (2005) e Glaser et al. (2004), puderam demonstrar mais claramente que aproximadamente metade das crianças em tratamento para CAD apresentam imagem compatível com EC no exame de ressonância magnética. Foi observado que, nos pacientes com sinais radiológicos de EC, a acidose é mais grave, haja vista a $p\text{CO}_2$ mais baixa.

Além disso, demonstrou-se que os pacientes que apresentam exame de imagem compatível com EC apresentam, com maior frequência, manifestações neurológicas sutis, que podem não ser valorizadas clinicamente, como letargia e desorientação. Este quadro clínico foi denominado edema cerebral subclínico (GLASER et al., 2006).

Sugere-se que a verdadeira incidência do EC parece ser 20 a 50 vezes maior do que se supunha pelos estudos retrospectivos, ocorrendo em um espectro de apresentação clínica que pode variar desde completamente assintomático até manifestações neurológicas graves de hipertensão intracraniana (HIC) (SPERLING, 2006; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006).

2.2.6 Abordagem da Criança em Cetoacidose Diabética com Risco de Edema Cerebral

Como a fisiopatologia desta complicação ainda não está totalmente definida, existem somente duas maneiras de evitá-la. A primeira é evitar a CAD; a segunda é conhecer os fatores de risco para o EC e estar atento aos primeiros sinais clínicos neurológicos.

Toda criança com CAD grave ($\text{pH} < 7,1$ ou $\text{HCO}_3^- < 5\text{mEq/L}$), menor de cinco anos de idade e que na admissão já tenham alteração do nível de consciência, sinais de choque e uréia elevada, deve ser internada em uma unidade que disponha de equipe de enfermagem treinada; onde exista uma rotina, por escrito, do manejo de CAD; que tenham acesso fácil a um laboratório para realização rápida e freqüente de análises bioquímicas e acesso à equipe médica com experiência em CAD para orientação das condutas (WOLFSDORF, GLASER e SPERLING 2006).

O que permite maior chance de sobrevida ao paciente com EC é o diagnóstico precoce e a instituição rápida e eficaz das medidas terapêuticas apropriadas (STEPHEN, 2001; ROBERT, SLOVER e CHASE, 2001; STRACHAN et al., 2003; CURTIS, BOHN e DANEMAN, 2001; EDGE et al., 2001).

2.2.7 Análise da pCO_2 da Gasometria Arterial como Auxiliar na Detecção do Edema Cerebral

Edema cerebral subclínico ocorre com uma elevada incidência em crianças e adolescentes com CAD (KRANE et al., 1985). Estes pacientes podem não apresentar manifestações neurológicas típicas de HIC, porém, identifica-se com maior freqüência queixa de cefaléia, hipertensão arterial, fotofobia e alterações sutis do nível de consciência, como sonolência (VANELLI e CHIARELLI, 2003; GLASER et al., 2006).

Edema Cerebral pode ocorrer antes do início de qualquer tipo de tratamento como hidratação ou insulinização (LAWRENCE et al., 2005; EDGE et al., 2001; EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999) e a presença de baixo nível de pCO_2 , na gasometria da admissão, tem sido descrita como importante fator de risco (MAHONEY, VLEEK e DeIAGUILA, 1999; GLASER et al., 2001). A importância da pCO_2 foi reforçada após a demonstração de que, nos pacientes com CAD, que apresentam estreitamento dos ventrículos laterais, sugestivo de EC, a gaso-metria evidencia menor pH , HCO_3^- e pCO_2 , sugerindo associação com acidose mais intensa. Porém, na análise multivariada,

somente os baixos valores de $p\text{CO}_2$ mantiveram associação significativa com o estreitamento ventricular (GLASER et al., 2006).

Sabe-se que a HIC, quando acomete as estruturas do diencéfalo e mesencéfalo, causa hiperventilação neurogênica central (SZILAGYI, 2005; BERGMAN e PAINTER, 2004). A hipótese a ser verificada é que a forte associação entre a hipocapnia e EC exista pelo fato de que os pacientes com esta complicação apresentem taquipnéia, não somente devido à acidose metabólica, mas também por consequência da HIC. Isto levaria a uma diminuição da $p\text{CO}_2$ mais acentuada do que a esperada para o nível de acidose. Esta hiperventilação, doravante denominada hiperventilação excessiva (HE), tenderia a causar alcalose respiratória.

Albert, Dell e Winters (1967) demonstraram que, na acidose metabólica, para um dado grau de redução no HCO_3^- é possível prever o grau de compensação respiratória esperada. Baseados na estreita associação que existe entre $p\text{CO}_2$ e a concentração do HCO_3^- da gasometria arterial, os autores deduziram a fórmula que mostra o valor da $p\text{CO}_2$ esperada na gasometria arterial para a gravidade da acidose (erro padrão 1,11 e coeficiente de associação 0,97). Esta fórmula é útil para detectar a presença de alcalose respiratória associada à CAD (ELISAF et al., 1996):

$$p\text{CO}_2 \text{ esperada} = 1,5 \text{ vezes o valor do } \text{HCO}_3^- \text{ da gasometria arterial} + 8 \pm 2 \text{ mmHg}$$

Esta fórmula confirma a ocorrência de alcalose respiratória associada à CAD quando a diferença entre a $p\text{CO}_2$ esperada para o valor do HCO_3^- e a $p\text{CO}_2$ da gasometria arterial é maior do que 2mmHg (ELISAF et al., 1996).

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva de 174 prontuários de pacientes internados com diagnóstico de CAD. Estes prontuários foram obtidos através da pesquisa de todos os registros de pacientes internados por CAD no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná (DPHC) no período de outubro de 1983 até julho de 2005.

Este estudo foi observacional tipo retrospectivo. Como o tratamento de todos dos pacientes internados no DPHC foi conduzido de acordo com um mesmo protocolo, a Rotina de Tratamento de Cetoacidose Diabética (RTCAD), esta análise também permitiu uma avaliação da eficácia deste protocolo de tratamento.

Os critérios de exclusão foram: idade superior a 18 anos, tratamento instituído diferente do preconizado pela RTCAD e ocorrência de falta de dados no prontuário que pudessem prejudicar a análise do caso.

Obteve-se 204 registros de pacientes por meio de dados provenientes da Assessoria de Informática deste hospital e de dados provenientes dos livros de registro de internamentos e de alta da UTI Pediátrica (UTIP) e do Risco Intermediário (RI) do DPHC. Seis prontuários não foram encontrados pelo arquivo do hospital, portanto foram revisados os prontuários de 198 pacientes.

Destes 198, 24 foram excluídos da análise por conter dados insuficientes ou tratamento diferente da rotina preconizada pelo serviço.

Os 174 pacientes incluídos na análise totalizaram 327 internamentos uma vez que 51 pacientes tiveram mais de 1 internamento. Oitenta e um pacientes eram do sexo masculino e 93 do sexo feminino.

O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná.

3.1 COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS

3.1.1 Dados de Admissão

Na anamnese, os dados coletados foram: idade, tempo de diagnóstico de diabetes, tempo de sintomas como: poliúria, polidipsia, vômitos, sonolência e queixas que sugerissem taquipnéia como, "falta de ar", "cansaço", "ofegante", "respiração acelerada ou cansada", queixas sugestivas de co-morbidades associadas à CAD, dados referentes à tratamento iniciado antes da admissão, história de internamentos prévios por CAD e dados sugestivos de tratamento irregular do diabetes em pacientes já com diagnóstico prévio, provenientes não só do internamento em questão, mas também do prontuário de seguimento do Ambulatório de Diabetes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do DPHC. Foram considerados indícios de tratamento irregular o achado de: relato de anotações irregulares ou não verdadeiras no caderno de controle diário de glicosúria ou glicemia capilar, abandono do Ambulatório de Diabetes (mais de 1 ano sem consulta), relato de omissões de dose de insulina, de problemas familiares, descrição de tratamento irregular no prontuário do Ambulatório e perda de peso recente.

Os seguintes dados do exame físico foram coletados: grau de depleção, sinais clínicos sugestivos de co-morbidade associada, choque hipovolêmico, pressão arterial (PA), frequência cardíaca e respiratória, temperatura e nível de consciência.

A determinação do grau de depleção foi definida pelo diagnóstico registrado no prontuário ou pela descrição dos sinais clínicos do exame físico (quadro 1).

QUADRO 1 - SINAIS CLÍNICOS E GRAU DE DEPLEÇÃO

GRAU DEPLEÇÃO	SINAIS CLÍNICOS
Leve	Ausência de sinais clínicos evidentes de desidratação
Moderada	Sinais mínimos de desidratação: saliva espessa, sede referida
Grave	Sinais evidentes de desidratação: boca seca, olhos encovados, choro sem lágrimas, diminuição do turgor de pele
Choque	Hipotensão, má perfusão periférica

NOTA: Critérios para classificação do estado de hidratação recomendados pela OMS (Adaptado)

Como o uso da Escala de Coma de Glasgow para avaliação dos pacientes com CAD não era realizada de rotina, o nível de consciência foi classificado em normal, sonolência, coma, irritabilidade (isolada ao associado à sonolência), conforme descrição registrada no prontuário ou pela enfermagem ao admitir o paciente na unidade UTI/MR.

A PA foi classificada em elevada ou não de acordo com a tabela de valores de PA em crianças e adolescentes, extraída do III Consenso Brasileiro Hipertensão (Anexo) e comparada à tabela de PA média (PAM) para a idade (PANICO e BRITTO, 1998) para classificação em hipotensão ou não. O cálculo da PAM foi realizado pela média entre PA sistólica e duas vezes a PA diastólica.

A temperatura foi classificada em normal, hipotermia ($< 36,0^{\circ}\text{C}$) ou hipertermia ($> 37,5^{\circ}\text{C}$).

Foram obtidos os resultados dos seguintes dados laboratoriais da admissão: sódio, potássio, glicemia, fósforo, uréia, hemograma, hemocultura, gasometria arterial pH, $p\text{CO}_2$, HCO_3^- e *base excess* (BE). Quando a gasometria foi realizada em sangue venoso, somente a $p\text{CO}_2$ não foi avaliada (BRANDENBURG e DIRE, 1998; KIRUBAKARAN, GNANANAYAGAM e SUNDARAVALLI, 2003).

A osmolalidade sérica foi calculada segundo a fórmula:

$$(\text{Na}^+ \text{ sérico} \times 2) + (\text{glicemia}/18) + (\text{uréia}/6) \text{ em mOsm/kg}$$

e os valores de sódio corrigido para hiperglicemia foram calculados segundo a fórmula:

$$\text{Na}^+ \text{ corrigido} = \text{Na}^+ \text{ dosado} - 1,6 \times (\text{glicemia} - 100/100) \text{ em mEq/LL (CASTRO, 1991).}$$

CAD foi definida laboratorialmente por gasometria com $\text{pH} < 7,30$ e $\text{HCO}_3^- < 15\text{mEq/L}$, presença de cetonúria e, nos casos sem diagnóstico nem tratamento prévio de diabetes, glicemia $> 200\text{mg/dL}$. Nos casos de pacientes com diagnóstico prévio de diabetes ou, de pacientes transferidos de outro hospital, ou ainda, que receberam tratamento antes da admissão, a hiperglicemia não foi critério diagnóstico

para CAD, uma vez que, ter recebido dose de insulina antes da internação poderia causar uma diminuição da glicemia para valores inferiores à 200mg/dL, mesmo em vigência de CAD.

Os pacientes cujo pH da gasometria foi inferior a 7,10 ou o HCO_3^- foi inferior a 5mEq/L, foram classificados como CAD grave.

3.1.2 Dados Evolutivos

Os dados evolutivos foram avaliados segundo a RTCAD do DPHC (RTCAD - Apêndice 2).

3.1.2.1 Segunda avaliação realizada na 6.^a hora

Neste momento foi observado exame físico especificando o grau de depleção e nível de consciência e a avaliação da diurese excessiva, definida por volume urinário > 2,5mL/kcal/hora. Foram coletados, ainda, os resultados dos exames laboratoriais referentes à gasometria, sódio, potássio, glicemia, fósforo e uréia.

3.1.2.2 Terceira avaliação, realizada preferencialmente na 24.^a hora

Foram coletados os mesmos dados do exame físico da segunda avaliação e os mesmos exames laboratoriais da admissão, exceto a hemocultura. Em alguns casos a 3.^a avaliação foi realizada algumas horas antes, para maior comodidade do paciente que, em ambiente de UTI, é rotineiramente submetido à coleta de exames pela manhã. Com isto, a 3.^a avaliação foi realizada entre 18 e 24 horas de evolução, com média de 19,8 horas.

3.1.3 Dados Relativos ao Tratamento

O tratamento dos pacientes foi realizado segundo a RTCAD. Os dados coletados foram:

- Administração solução salina isotônica a 0,9% (SSI) para expansão rápida do espaço intravascular (ERIV);
- Volume de líquido calculado para hidratação em 6 horas (plano de depleção); volume e tempo de hidratação além da 6.^a hora;
- Uso de BIC;
- Variações das concentrações de glicose e potássio no plano para necessidades básicas de água e eletrólitos (PNB);
- Uso de dose de "ataque" de insulina regular;
- Quantidade total de insulina regular até a 6.^a hora e até a correção da CAD;
- Reposição da diurese excessiva.

A medida direta da osmolalidade pelo aparelho Micro-osmômetro (Advanced®), que utiliza o método do ponto de congelamento, mostrou que a osmolalidade do PNB com oferta de glicose a 5% é de 377mOsm/kg, com glicose à 7,5% é de 488mOsm/kg e com glicose a 10% é de 601mOsm/kg.

3.1.4 Dados Relativos às Complicações

Os pacientes foram avaliados quanto a presença ou não das seguintes características:

- Acidose persistente, definida por $\text{pH} < 7,30$ ou $\text{HCO}_3^- < 15\text{mEq/L}$ na gasometria da 6.^a hora;
- Hipopotassemia, definida por potássio sérico $< 3,5 \text{ mEq/dL}$;
- Hipoglicemia, definida por glicemia inferior a 60 mg/dl;
- Edema Cerebral (EC)
- Edema Cerebral subclínico (ECSC)

A definição de Edema Cerebral (EC) sofreu modificação durante o período de observação dos casos. Até o caso 5, ocorrido em fevereiro de 2005 (Apêndice 4) EC era definido por ocorrência de manifestação neurológica grave, típica de herniação cerebral como: alteração do padrão respiratório tipo irregularidade ou parada respiratória, bradicardia e estado comatoso com alteração pupilar e/ou postura de decerebração. A partir do caso 6, ocorrido em março de 2005, pacientes que apresentassem manifestações neurológicas sugestivas de hipertensão intra-craniana, ainda que sutis, como, alteração do nível de consciência do tipo confusão mental, sonolência anormal alternada com agitação ou irritabilidade ou ainda, presença de alteração pupilar isolada, já tinham o diagnóstico estabelecido de EC e recebiam medidas terapêuticas apropriadas para esta situação.

Edema Cerebral Subclínico (ECSC) foi definido durante a revisão dos prontuários, como casos de pacientes que não tiveram o diagnóstico de EC estabelecido, mas que apresentaram dois ou mais sinais clínicos sugestivos de hipertensão intracraniana como: elevação da pressão arterial, sonolência profunda ou persistente após a correção da acidose e dos distúrbios metabólicos, diminuição súbita da frequência cardíaca, vômitos não associados à acidose ou distúrbio metabólico, cefaléia e irritabilidade, gritos ou choro sugestivos de dor. Estes pacientes tiveram melhora espontânea sem terem recebido medidas terapêuticas específicas para HIC.

3.1.5 Dados Referentes à Melhora Clínica e Término do Tratamento

Foram obtidos dados relativos ao tempo para corrigir a CAD; tempo total de hidratação, tempo em reposição da diurese excessiva e tempo em PNB.

3.2 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE ALCALOSE RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À CAD

A associação de alcalose respiratória com acidose metabólica foi determinada pela utilização da fórmula de Albert, Dell e Winters (1967), que mostra o valor da $p\text{CO}_2$ esperada para a gravidade da acidose, dada pelo valor do HCO_3^- sérico.

$$p\text{CO}_2 \text{ esperada} = 1,5 \text{ vezes o valor do } \text{HCO}_3^- \text{ da gasometria arterial} + 8 \pm 2 \text{ mmHg}$$

Definiu-se por "Diferença da $p\text{CO}_2$ " o valor resultante da $p\text{CO}_2$ esperada pela fórmula subtraída do valor da $p\text{CO}_2$ da gasometria arterial. Quando o resultado variava entre -2 a $+2$ mmHg, mostrava que a $p\text{CO}_2$ da gasometria estava adequada para a acidose. Quando o resultado foi maior do que 2 mmHg, mostrava $p\text{CO}_2$ menor do que a esperada para a gravidade da acidose e, portanto, associação de alcalose respiratória à CAD.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com o tipo da variável (contínua ou categórica) e seu caráter independente. Para avaliar as possíveis diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica, foram aplicados os testes paramétricos t de *Student* e ANOVA para medidas repetidas, enquanto para as variáveis de distribuição assimétrica foram aplicados os testes não paramétricos de *Mann-Whitney* e ANOVA de *Kruskal-Wallis*. Para estimar a correlação entre variáveis contínuas foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson, considerando como significativos os coeficientes superiores a $0,60$. Para avaliar as possíveis diferenças entre variáveis categóricas foram aplicados o teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado de Pearson. O modelo de análise multivariada por regressão logística foi aplicado para estimar a contribuição das variáveis na determinação do edema cerebral. Para todos os testes, um nível mínimo de significância de 5% foi considerado, com um poder de teste superior a 95% .

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Foram avaliados 327 internamentos por CAD no DPHC da UFPR no período de outubro de 1983 a julho de 2005, referentes à 174 pacientes, sendo 81 do sexo masculino e 93 feminino.

A média da frequência de internamentos por períodos de cinco anos pode ser vista na tabela 1. Não foram incluídos nesta tabela os internamentos anteriores a 1990 devido à maior frequência de casos excluídos por insuficiência de dados no prontuário ou tratamento diferente do preconizado pela RTCAD neste período.

Em 93 internamentos (28,4%) a CAD foi manifestação inicial de DM e em 234 (71,6%), era descompensação metabólica em pacientes com diagnóstico prévio de DM.

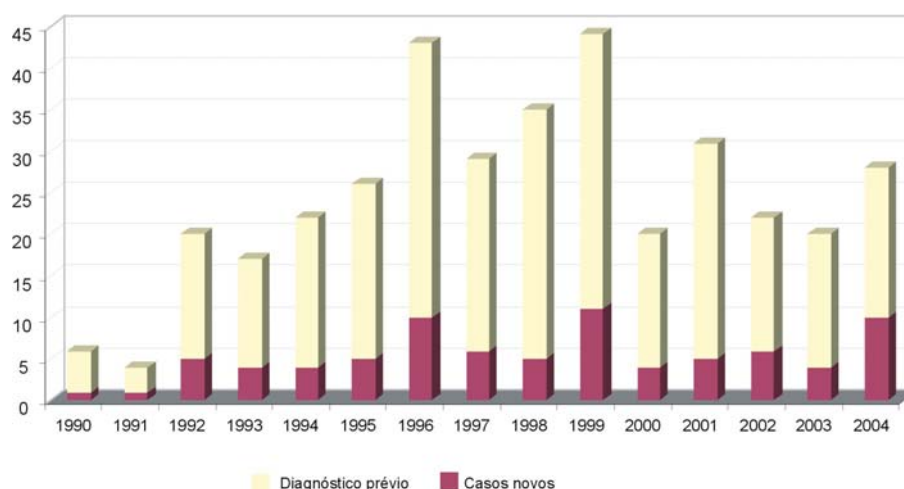
TABELA 1 - MÉDIA DA FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS/ANO EM PERÍODOS DE CINCO ANOS E PROPORÇÃO DE CASOS NOVOS DE DIABETES

ANO	MÉDIA DO NÚMERO DE INTERNAMENTOS/ ANO	MÉDIA DE FREQUÊNCIA DE CASOS NOVOS DE DIABETES (%)
1990-1994	10,8	28,0
1995-1999	28,0	26,0
2000-2004	18,4	32,2

Nos últimos 5 anos observou-se uma redução no número de internamentos/ano e um aumento da proporção de internamentos de casos novos de diabetes.

O gráfico 1 representa o número total de internamentos/ano por CAD mostrando os casos novos e os casos com diagnóstico prévio de diabetes.

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE INTERNAMENTOS/ANO POR CETOACIDOSE EM CASOS NOVOS DE DIABETES E EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO



A média de internamentos de casos novos de diabetes diminuiu de 7,4/ano no período de 1995 a 1999 para 5,8/ano no período de 2000 a 2004.

A média de idade no grupo total foi de $10,3 \pm 3,9$ anos, variando de 0,6 a 16,5 anos. Nos pacientes que internaram com CAD e que tinham diagnóstico prévio de DM a média de idade foi de $11,3 \pm 3,4$ anos, e nos casos novos a média de idade foi de $7,9 \pm 3,9$ anos.

Na tabela 2 estão relacionadas as causas da CAD nos pacientes com diagnóstico prévio de diabetes.

TABELA 2 - CAUSAS DE CETOACIDOSE DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO

CAUSA	NÚMERO DE PACIENTES
Tratamento irregular	86 (37,0%)
Infecção associada a tratamento irregular	54 (23,0%)
Sem etiologia descrita no prontuário	45 (19,0%)
Omissão de dose de insulina	41 (17,6%)
Infecção ou estresse agudo sem indícios de tratamento irregular	8 (3,4%)

A omissão de dose de insulina e o tratamento irregular, isolado ou associado à infecção, foram as causas mais freqüentes de CAD. Em apenas 3,4% dos casos a infecção foi etiologia isolada da descompensação.

Trinta e dois (18,4%) pacientes apresentaram internamentos por CAD de repetição, os quais totalizaram 137 internamentos ou 41,9% da amostra. Neste grupo a média de idade era de $12,0 \pm 2,6$ anos, sendo 69,2% do sexo feminino.

Dos 137 internamentos por CAD de repetição, 129 eram de pacientes acompanhados no Ambulatório de Diabetes da UEP do DPHC, dos quais 86,0% tinham relato de tratamento irregular.

4.2 EXAMES LABORATORIAIS

Na tabela 3 estão representadas as médias dos exames laboratoriais (na admissão, 6.^a hora e na terceira avaliação, realizada entre 18 e 24 horas) e a porcentagem dos exames alterados (na 6.^a hora e na terceira avaliação).

TABELA 3 - EXAMES LABORATORIAIS DA ADMISSÃO, 6.^a HORA E 24.^a HORA

EXAME LABORATORIAL	ADMISSÃO	6. ^a HORA	% ALTERADOS NA 6. ^a HORA	24. ^a HORA	% ALTERADOS NA 24. ^a HORA
Glicemia (mg/dL)	472,1 \pm 194,8	225,6 \pm 108,0	3 (< 60)	242,1 \pm 113,8	2 (< 60)
pH	7,12 \pm 0,10	7,34 \pm 0,08	22 (< 7,30)	7,37 \pm 0,19	7 (< 7,30)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	5,6 \pm 3,0	14,4 \pm 4,7	51 (< 15)	17,7 \pm 4,3	23 (< 15)
BE (mEq/L)	-22 \pm 4,5	-9,8 \pm 6,0	83 (< -5)	-6,1 \pm 4,6	57 (< -5)
pCO ₂ (mmHg)	16,0 \pm 6,0	-	-	-	-
Uréia (mg/dL)	42,3 \pm 19,9	29,3 \pm 13,1	38 (> 30)	23,1 \pm 10,8	21 (> 30)
Sódio (mEq/L)	136,1 \pm 6,3	138,1 \pm 6,2	8 (> 145) 29 (< 135)	137,1 \pm 6,4	6 (> 145) 32 (< 135)
Sódio corrigido (mEq/L)	142,0 \pm 7,3	140,1 \pm 6,4	2 (> 145) 28 (< 135)	138,8 \pm 10,6	9 (> 145) 15 (< 135)
Potássio (mEq/L)	4,6 \pm 0,7	3,8 \pm 0,7	28 (< 3,5) 4 (< 2,5)	3,6 \pm 0,6	36 (< 3,5) 4 (< 2,5)
Fósforo (mg/dL)	4,6 \pm 1,6	3,4 \pm 3	17 (< 2)	2,9 \pm 1,0	9 (< 2)
Osmolalidade (mOsm/kg)	305,5 \pm 19	293,3 \pm 14,6	20 (> 300)	290,2 \pm 26,8	14 (> 300)

Os dados apresentados nesta tabela serão detalhados na sequência.

4.2.1 Glicemia

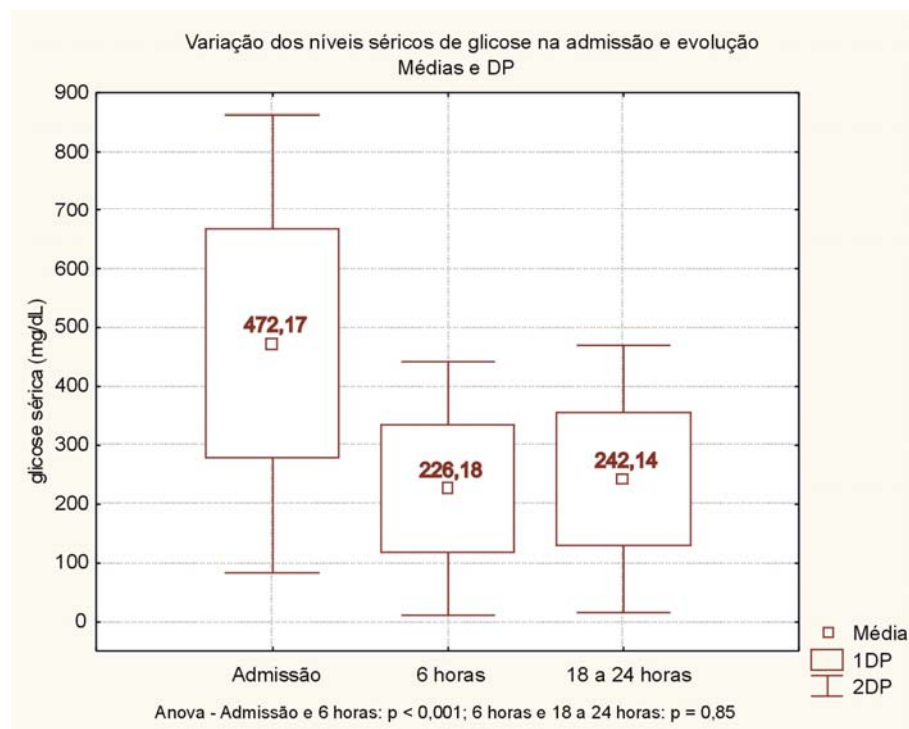
A distribuição das glicemias observadas na admissão pode ser vista na tabela 4.

TABELA 4 - VALORES DE GLICEMIA NA ADMISSÃO

GLICEMIA (mg/dL)	NÚMERO DE CASOS N=322	%
<250	27	8,4
250 - 400	86	26,7
400 - 800	194	60,2
>800	15	4,6

Em 8,4% dos pacientes a glicemia estava em níveis inferiores aos considerados critérios para CAD; a maioria apresentava valores entre 400 e 800mg/dL. O gráfico 2 ilustra a variação das médias dos valores da glicemia nas primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 2 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA GLICEMIA NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



Observa-se diminuição significativa da glicemia na 6.^a hora de evolução ($p < 0,001$) permanecendo estável a partir daí, sem diferença significativa entre a medida da 6.^a hora e da 3.^a avaliação realizada entre 18 e 24 horas. Hipoglicemia foi identificada em 26 casos (7,9%), sendo que em 8 casos ela ocorreu nas primeiras 6 horas do tratamento.

4.2.2 Gasometria

Os gráficos 3, 4 e 5 ilustram as variações das médias dos valores do pH, do HCO_3^- e do BE nas primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO pH NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO

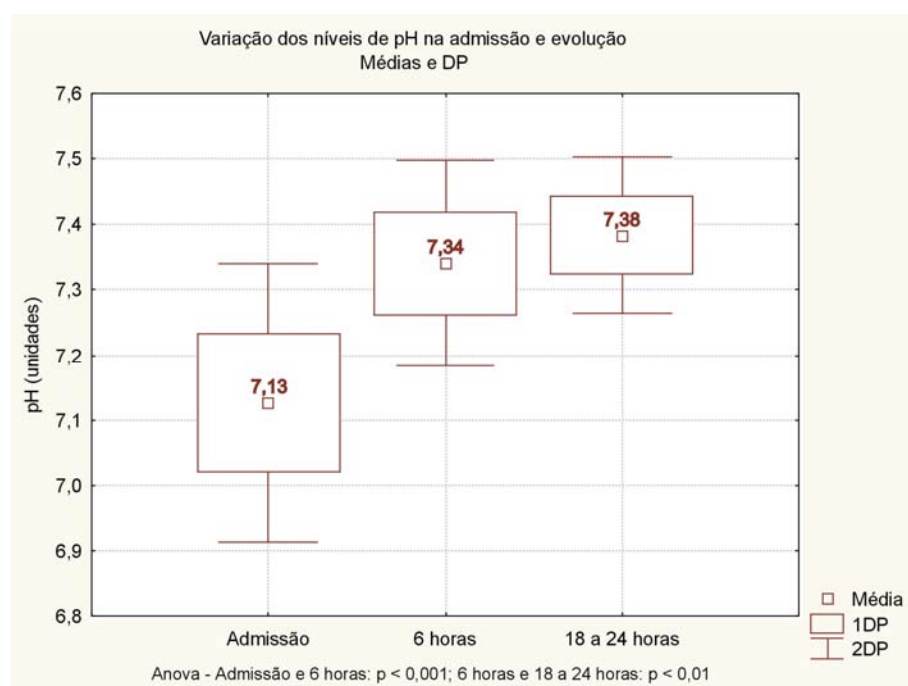


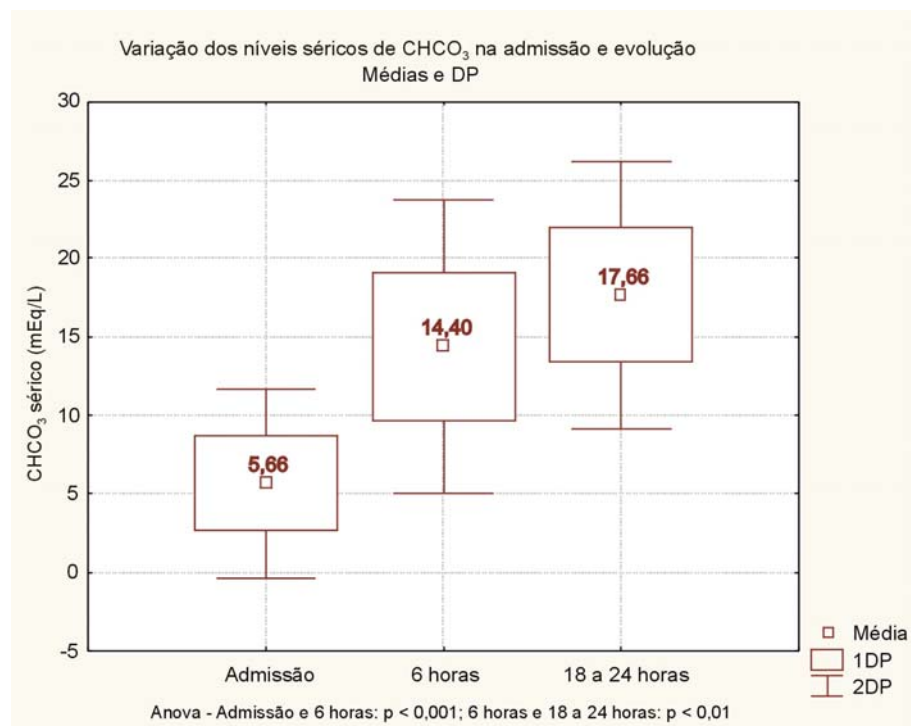
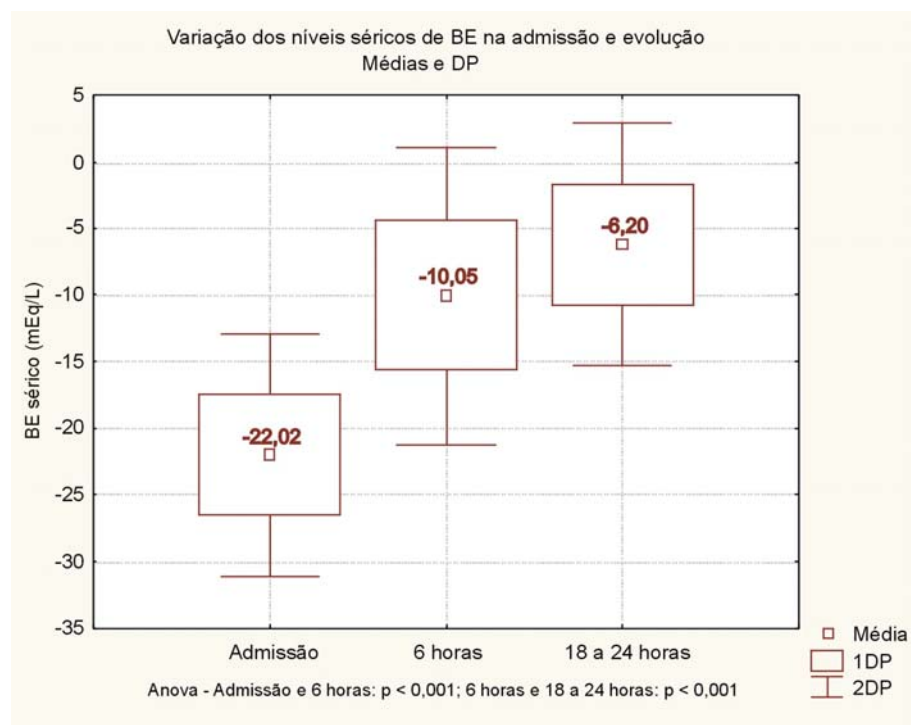
GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO HCO_3^- NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO

GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO BE NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



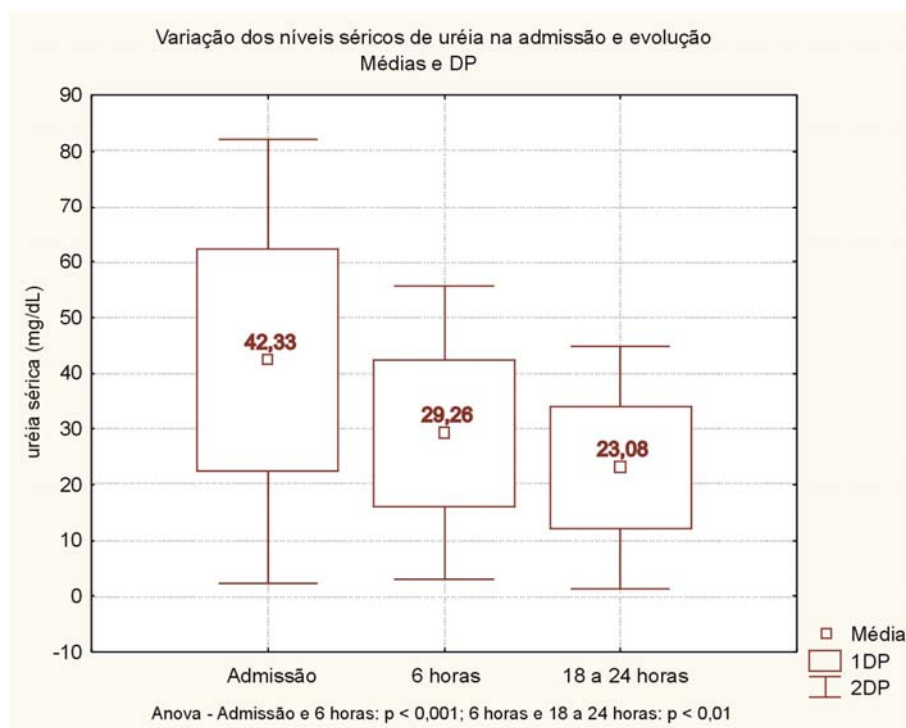
Ocorreu elevação significativa tanto do pH quanto do HCO_3^- e do BE entre a admissão e a avaliação da 6.^a hora ($p < 0,001$) e elevação posterior, também significativa, até a 3.^a avaliação ($p < 0,01$).

CAD grave, definida por pH menor do que 7,10, foi observada em 33,9% dos pacientes. Quando definida pelo valor de HCO_3^- inferior a 5mEq/L, esta proporção foi ainda maior, 42,5% dos casos. Utilizando-se como critério o BE abaixo de -18mEq/L , esta proporção seria 74,3%.

4.2.3 Uréia

A determinação dos valores séricos da uréia foi realizada em 275 pacientes na admissão. Não se evidenciou correlação entre os valores da uréia e os valores do pH ($r = 0,02$, $p > 0,05$) nem do HCO_3^- ($r = 0,06$, $p > 0,05$). O gráfico 6 ilustra a variação dos valores da uréia nas primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA URÉIA NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



Os valores de uréia diminuíram significativamente até a 6.^a hora ($p < 0,001$) com posterior declínio, também significativo, entre a 2.^a e a 3.^a avaliação ($p < 0,01$).

4.2.4 Sódio

Os valores de sódio e de sódio corrigidos na admissão, obtidos em 323 casos, estão apresentados na tabela 5.

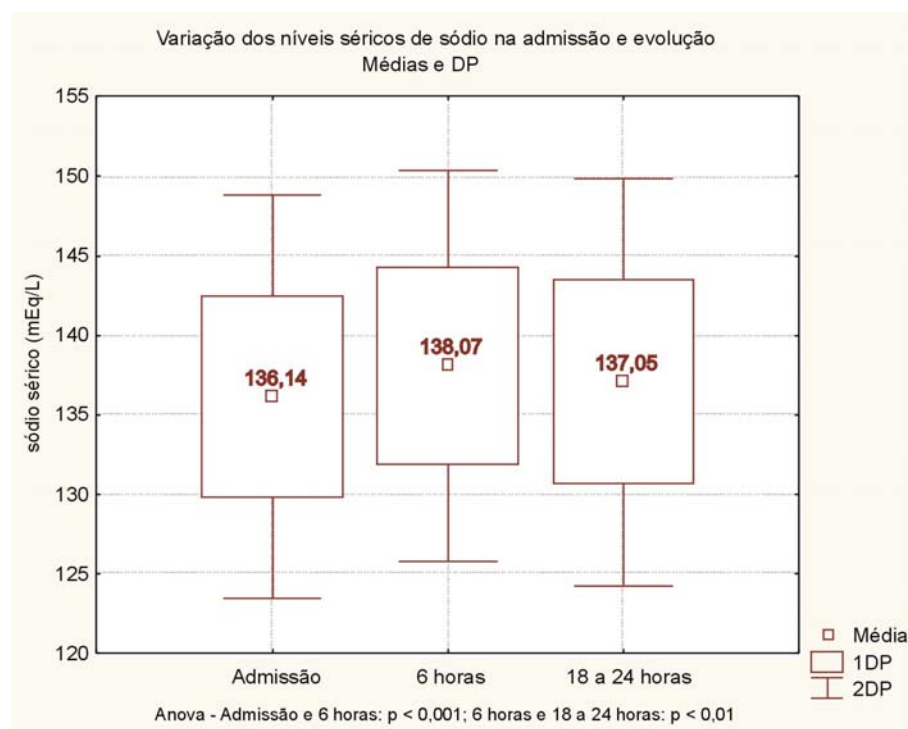
TABELA 5 - VALORES DE SÓDIO E SÓDIO CORRIGIDO NA ADMISSÃO (mEq/L)

	SÓDIO	SÓDIO CORRIGIDO
>145	19 (5,8%)	92 (28,1%)
135-145	179 (54,7%)	185 (56,6%)
<135	129 (39,4%)	50 (15,3%)

Na avaliação dos valores do sódio na admissão foi observado hiponatremia em 39,4% dos pacientes. Porém, quando considerado o valor de sódio corrigido, a proporção de pacientes com hiponatremia diminuiu para 15,3% e a proporção de pacientes com hipernatremia aumentou de 5,8 para 28,1%.

No gráfico 7 observa-se a variação dos valores de sódio nas primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 7 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE SÓDIO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



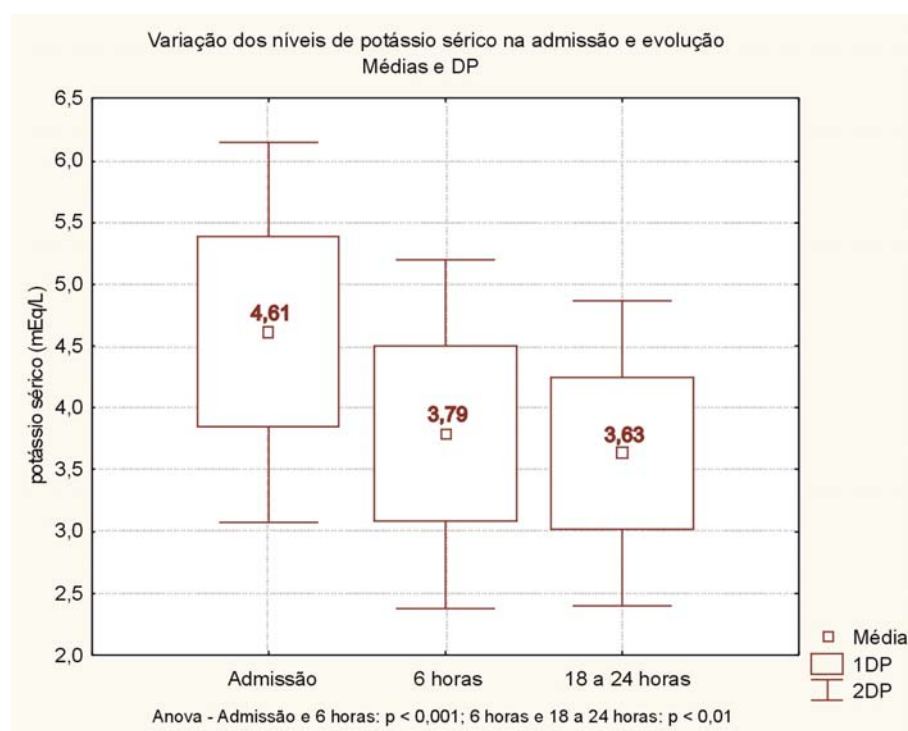
Embora discretas, as variações dos valores do sódio até a 6.^a hora e entre a 6.^a hora e 18 a 24 horas foram significativas ($p < 0,01$).

4.2.5 Potássio

Foram obtidos os valores do potássio na admissão em 322 casos. Dezoito pacientes (5,6%) internaram com hipopotassemia ($K^+ < 3,5\text{mEq/L}$) e 38 (11,8%) com hiperpotassemia ($K^+ > 5,5\text{mEq/L}$).

O gráfico 8 ilustra a variação dos valores de potássio durante as primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 8 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE POTÁSSIO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



Observou-se diminuição significativa dos valores do potássio na 6.^a hora de evolução ($p < 0,01$) e posterior declínio, também significativo até a 3.^a avaliação ($p < 0,01$).

Durante o internamento ocorreu hipopotassemia em 140 (42,8%) casos, sendo observado com maior frequência na 3.^a avaliação. Não se evidenciou, nos

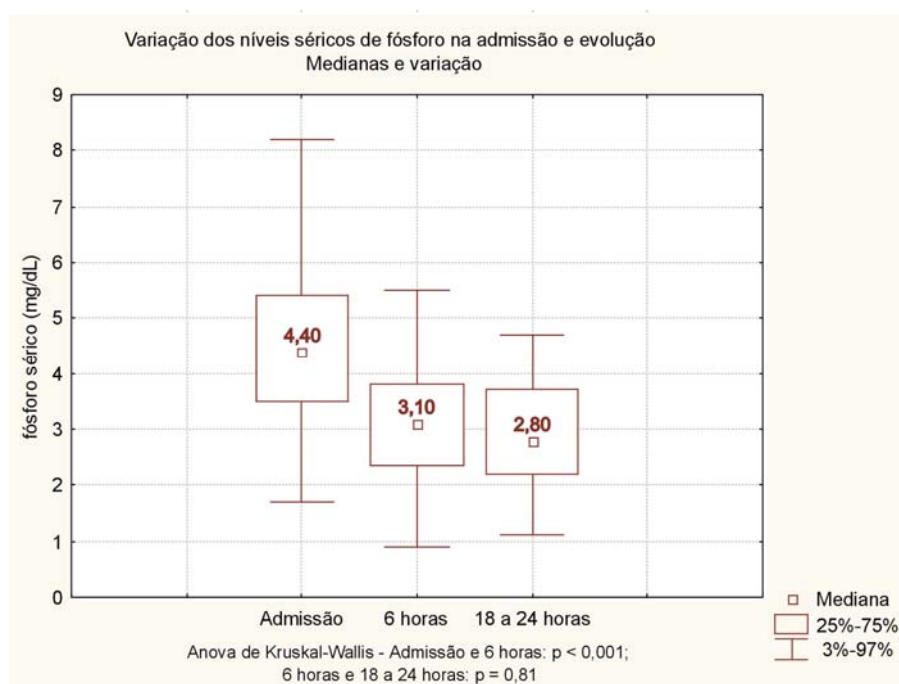
prontuários médicos, descrição de sinais clínicos ou sintomas que pudessem ser atribuídos a este distúrbio metabólico.

Os pacientes que desenvolveram hipopotassemia tinham acidose metabólica mais grave na admissão ($\text{pH} = 7,09 \pm 0,11$ *versus* $7,15 \pm 0,08$, $p < 0,05$ e $\text{HCO}_3^- = 4,66 \pm 2,76$ *versus* $6,43 \pm 2,97$, $p < 0,05$). Nos pacientes com hipopotassemia não foi observada diferença significativa no valor do potássio da admissão ($4,35 \pm 0,81$ *versus* $4,8 \pm 0,68 \text{mEq/L}$ $p > 0,05$) nem na quantidade de potássio adicionada ao PNB ($4,6 \pm 1,84$ *versus* $4,05 \pm 1,90 \text{mEq/kcal/dia}$, $p > 0,05$). Também não foi observada diferença no volume de diurese registrado nas 6 primeiras horas (mediana 48,8, variando de 0 a 294 naqueles com hipopotassemia *versus* 42,8, variando de 0 a 157mL/kcal/6 horas, naqueles sem, $p > 0,05$).

4.2.6 Fósforo

Em 273 casos obteve-se os valores de fósforo na admissão. Onze casos (4,0%) internaram com fósforo $< 2 \text{mg/dL}$. No gráfico 9 observa-se a variação dos valores de fósforo durante as primeiras 24 horas do internamento.

GRÁFICO 9 - VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO



Os valores de fósforo diminuíram significativamente na 6.^a hora de evolução ($p < 0,01$) mantendo posterior declínio, embora não significativo, entre a 6.^a hora e a 3.^a avaliação, realizada entre 18 e 24 horas ($p = 0,56$).

4.2.7 Osmolalidade

Os valores de osmolalidade calculada na admissão podem ser observados na tabela 6.

TABELA 6 - OSMOLALIDADE NA ADMISSÃO

OSMOLALIDADE mOsm/kg	n	%
< 300	108	40,1
300 a 320	122	45,3
> 320	39	14,5

Em 14,5% dos pacientes houve hiperosmolalidade grave com valores acima de 320mOsm/kg.

4.2.8 Hemograma

Obteve-se o resultado do hemograma em 271 casos. Apenas em 17,7% deles não havia leucocitose. Na tabela 7 pode-se verificar a variação dos parâmetros do hemograma na admissão e na 3.^a avaliação.

TABELA 7 - VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO HEMOGRAMA NA ADMISSÃO E NA 3.^a AVALIAÇÃO

	ADMISSÃO	3. ^a AVALIAÇÃO
VG (%)	41,3 ± 5,39	35,8 ± 4,2
Hemoglobina (g/dL)	14 ± 1,82	12,2 ± 1,5
Leucócitos(/μl)	19.100 (3.300 – 69.300)	9.130 (2.800 – 36.00)
Bastonetes (%)	15 (1 – 53)	9 (1 – 36)
Segmentados (%)	57 ± 13	52,3 ± 12,8

NOTA: Valores de VG, hemoglobina e segmentados apresentados em média ± desvio padrão e valores de leucócitos e bastonetes em mediana e variação.

Verificou-se diminuição significativa de todos os parâmetros, principalmente do número de leucócitos ($p < 0,01$).

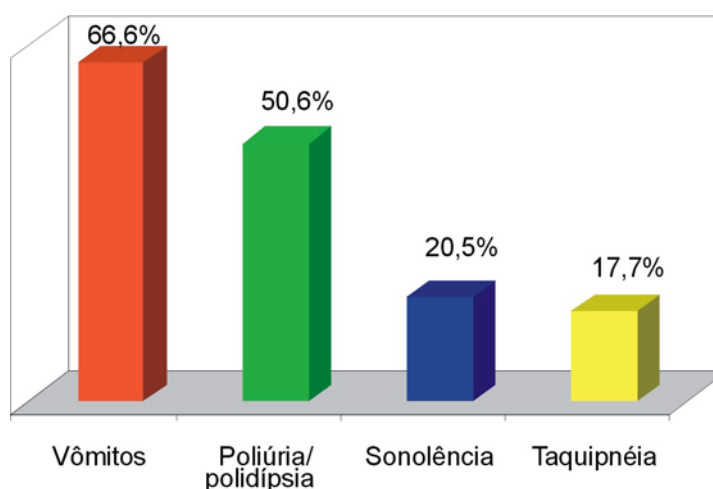
Houve redução das granulações tóxicas (GT). Dos 26 casos com GT presentes na admissão, em 22 estas granulações não foram mais observadas na evolução ($p < 0,01$). Dos 77 casos sem GT na admissão, 73 mantiveram-se assim.

4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CORRELAÇÕES COM EXAMES LABORATORIAIS

4.3.1 Sintomas Referidos

No gráfico 10 é possível observar a frequência dos principais sintomas referidos na admissão.

GRÁFICO 10 - FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS NA ADMISSÃO



Em 218 (66,6%) dos internamentos havia queixa de vômitos, seguidos de poliúria e polidipsia em 166 (50,6%), sonolência em 67 (20,5%) e em 58 casos (17,7%) queixa sugestiva de taquipnéia.

A mediana do tempo de duração dos sintomas, comparando-se o grupo dos pacientes com diagnóstico prévio e casos novos pode ser visto na tabela 8.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DO TEMPO DE DURAÇÃO DOS SINTOMAS DE CAD ENTRE OS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO E CASOS NOVOS DE DIABETES

	DIAGNÓSTICO PRÉVIO	CASOS NOVOS	p
Duração de Poliúria/ polidipsia (dias)	1,0 (0,2 - 20,0)	14,0 (1,0 - 120,0)	< 0,001
Duração de vômitos (horas)	12,0 (3,0 - 170,0)	24,0 (2,00 - 144,0)	< 0,001
Duração de taquipnéia (horas)	8,0 (0,5 - 48,0)	24,0 (3,0 - 72,0)	0,002
Duração de sonolência (horas)	10,0 (3,0 - 48,0)	24,0 (4,0 - 96)	< 0,001

NOTA: Valores em mediana e variação.

Observou-se que os pacientes com diagnóstico prévio de DM apresentaram menor tempo de duração dos sintomas.

Não houve correlação entre o tempo de duração de poliúria, polidipsia e vômitos com pH nem com HCO_3^- da gasometria na admissão ($r = 0,01$ e $r = 0,19$, respectivamente).

4.3.2 Nível de Consciência

Cento e doze (38,3%) pacientes internaram com nível de consciência normal, 136 (46,6%) estavam sonolentos, 11 (3,4%) alternavam sonolência com irritabilidade, 5 (1,7%) apresentavam apenas irritabilidade e 27 (8,2%) estavam em coma. Um paciente apresentou crise convulsiva na admissão. Em 35 casos não havia descrição do nível de consciência.

A comparação dos valores de pH, HCO_3^- , BE e uréia nos pacientes com e sem alteração do nível de consciência pode ser vista nos gráficos 11, 12 e 13 e 14.

GRÁFICO 11 - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE pH NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

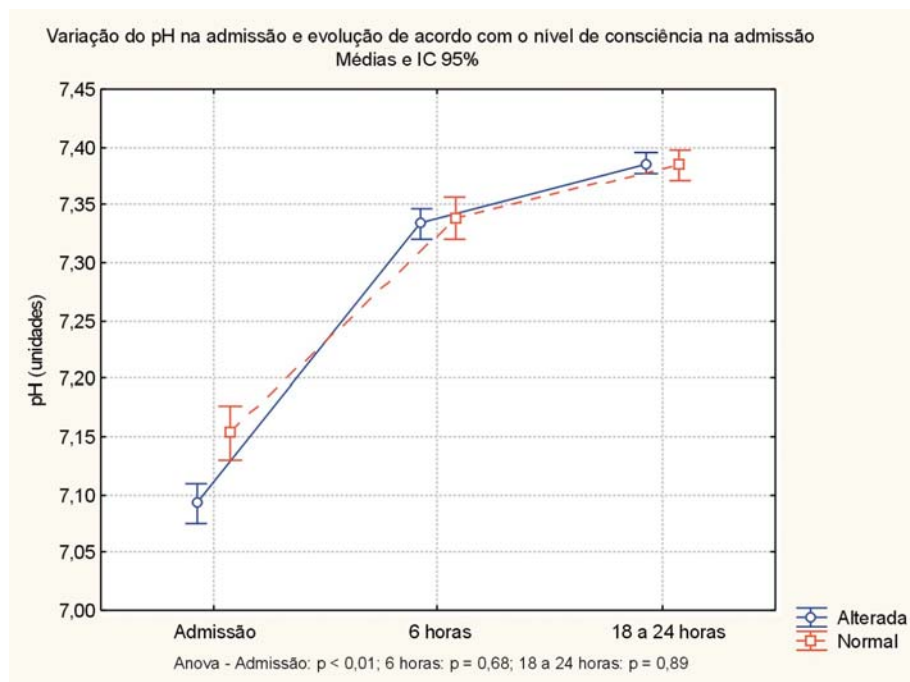


GRÁFICO 12 - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HCO_3^- NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

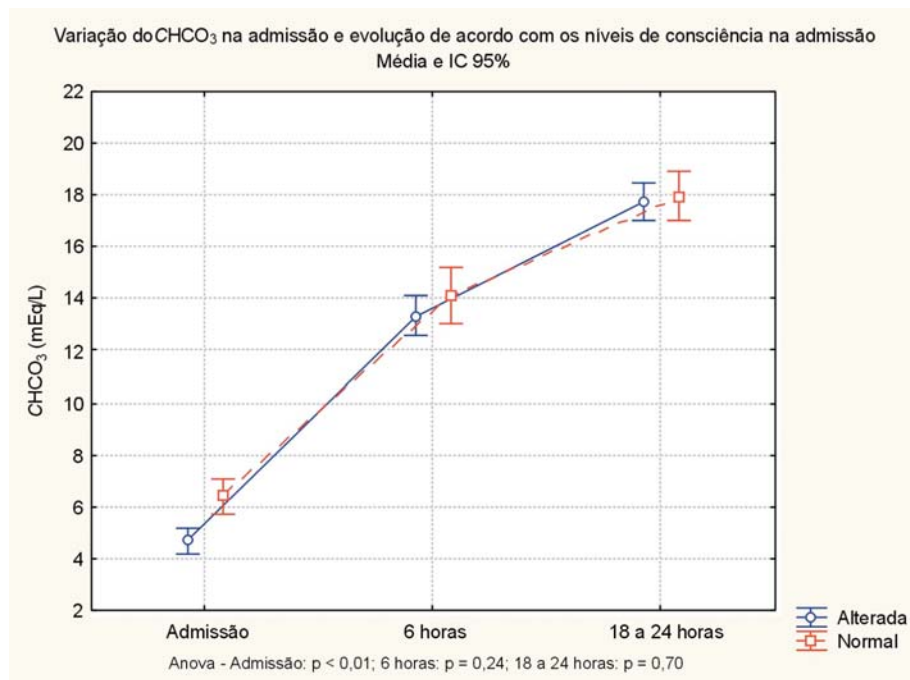


GRÁFICO 13 - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE BE NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

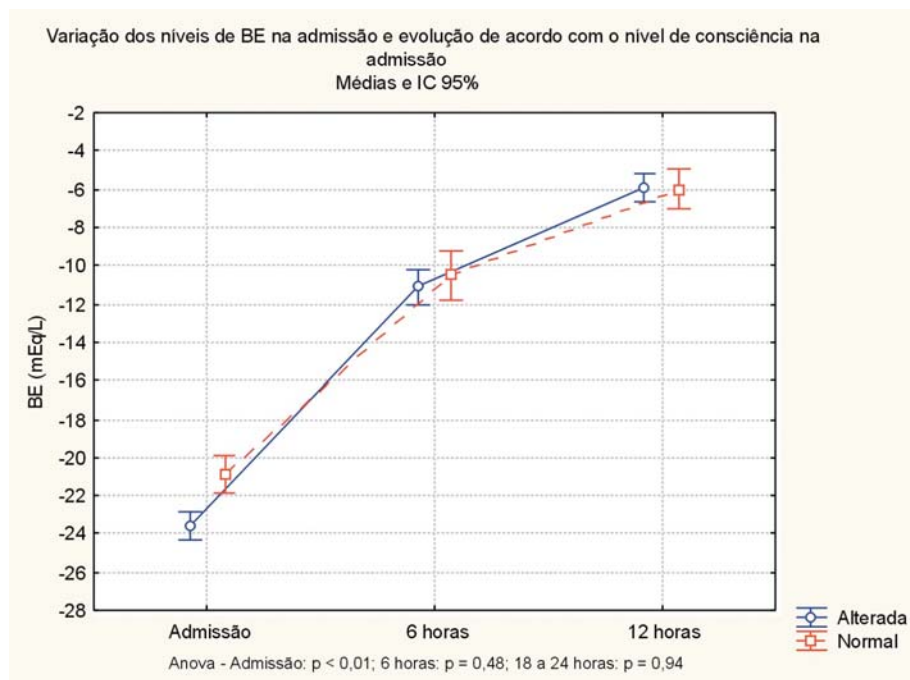
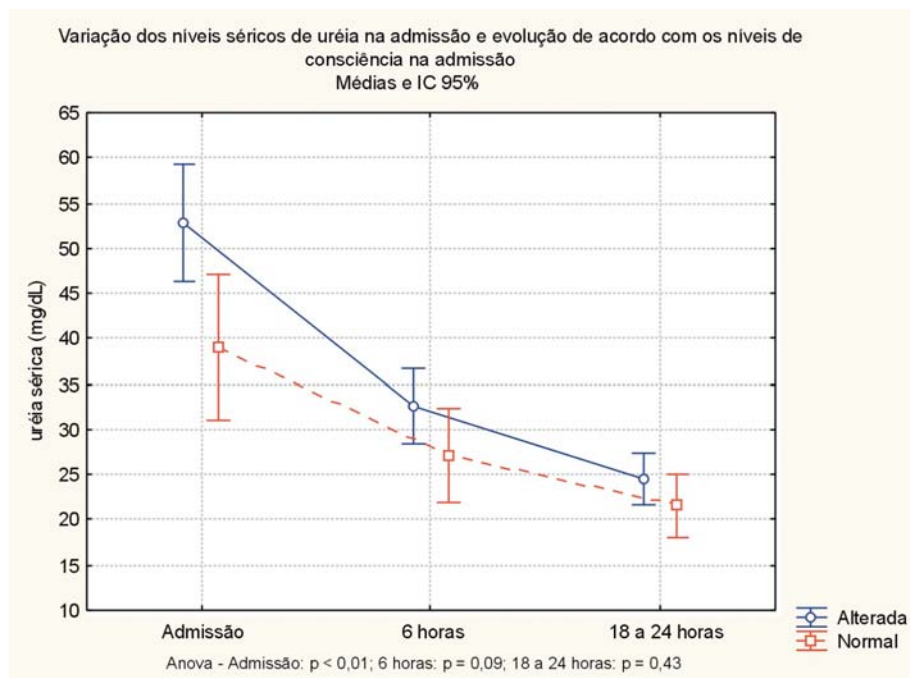


GRÁFICO 14 - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE URÉIA NOS PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÃO DE NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

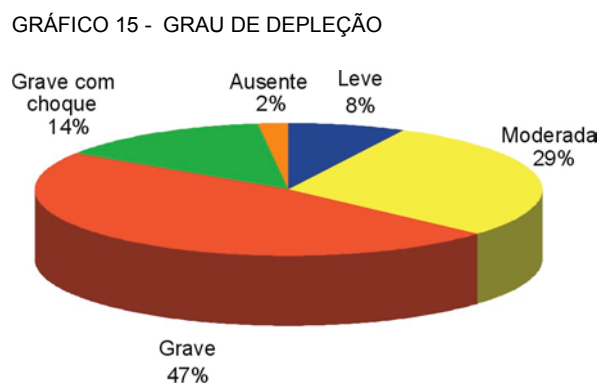


Na avaliação laboratorial da admissão dos pacientes que internaram com alteração no nível de consciência, verificou-se menores valores de pH ($p < 0,01$), de HCO_3^- ($p < 0,01$) e BE ($p < 0,01$) e níveis mais elevados de uréia ($p < 0,01$). Não se observou diferença nos valores de glicemia, sódio, sódio corrigido e osmolalidade entre estes grupos ($p > 0,05$).

No modelo de análise multivariada, considerando o perfil gasométrico e metabólico na admissão, as variáveis BE e uréia foram selecionadas como as principais determinantes do nível de consciência, com um coeficiente de determinação de 0,42 ($p < 0,001$). No modelo de análise discriminante o BE apresentou o maior poder de discriminação, de 67,5% (78,6% para os casos positivos e 50,0% para os negativos).

4.3.3 Estado de Hidratação

Em 195 (59,6%) casos observou-se depleção grave, dos quais 46 apresentavam choque hipovolêmico. Em 93 casos (29,3%) a depleção era moderada e em 24 casos (7,6%) leve; em 5 (1,5%) não havia depleção (gráfico 15).



Após a 6.^a hora, 124 (37,9%) pacientes não apresentavam mais depleção enquanto 116 (35,5%) ainda estavam depletados. Em 87 casos (26,6%), não havia referência no prontuário quanto ao estado de hidratação. Na 3.^a avaliação 48 pacientes (14,5%) ainda tinham depleção.

4.3.4 Pressão Arterial

No exame físico da admissão a PA foi aferida em 261 casos, dos quais 72 (27,7%) tinham a PA elevada e 7 (2,7%) tinham a PA média diminuída; os demais 182 pacientes tinham PA normal.

A análise comparativa das crianças com e sem aumento da PA na admissão não mostrou diferença em relação aos valores de pH , HCO_3^- , sódio e uréia ($p > 0,05$). Entretanto, o grupo com aumento da PA apresentou menor medida de pCO_2 ($14,39 \pm 6,02$ *versus* $16,48 \pm 5,73$ mmHg, $p = 0,01$) e menor glicemia na admissão ($426,0 \pm 163,0$ *versus* $492,7 \pm 199,9$, $p < 0,01$) (gráficos 16 e 17).

GRÁFICO 16 - NÍVEIS DE pCO_2 NA ADMISSÃO DOS PACIENTES COM E SEM PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA

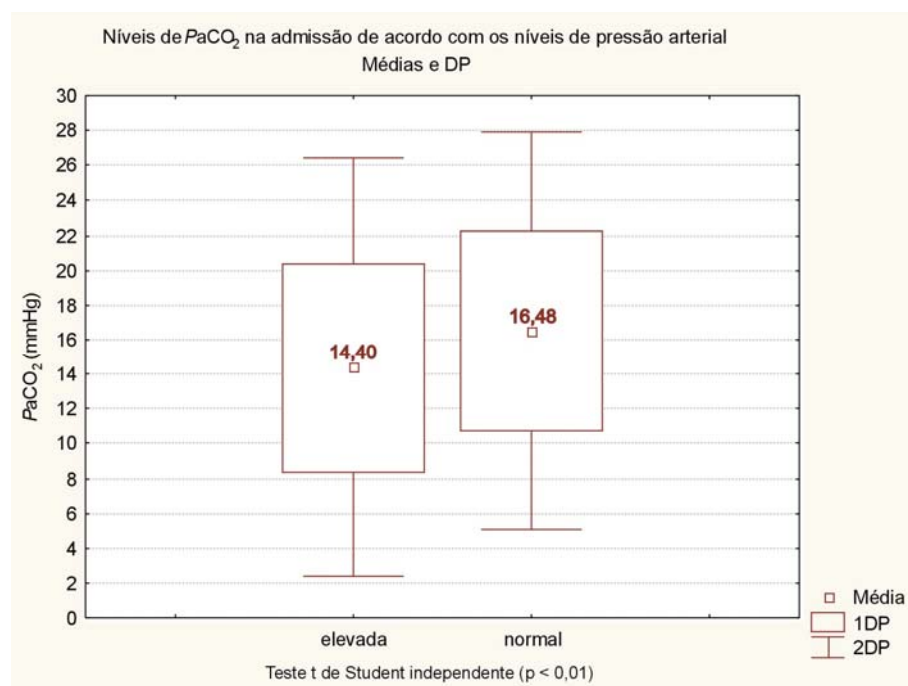
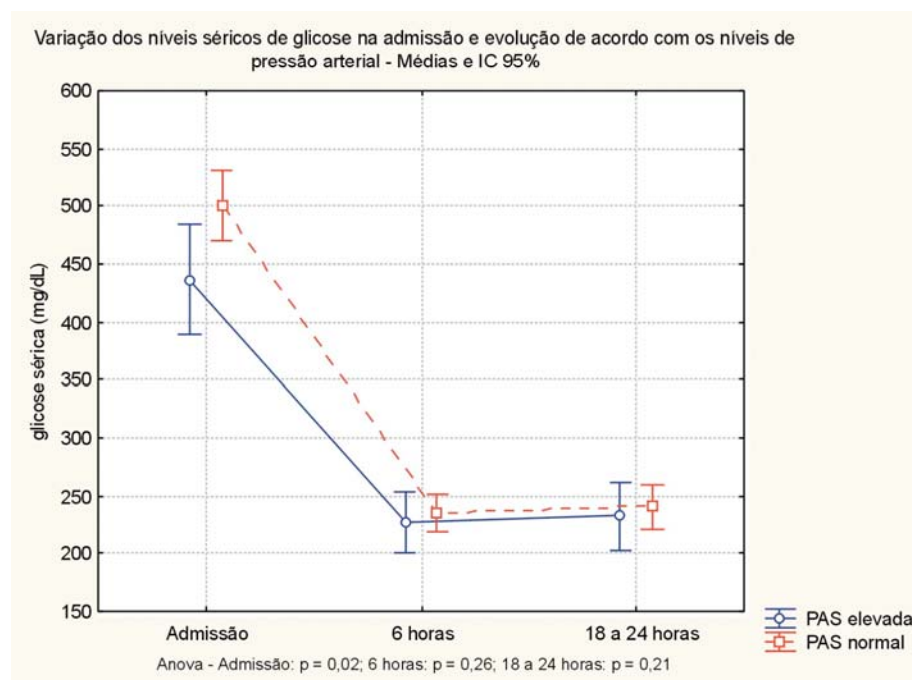


GRÁFICO 17 - ANÁLISE COMPARATIVA DOS VALORES DE GLICEMIA NA ADMISSÃO NOS PACIENTES COM E SEM PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA



4.4 CETOACIDOSE DIABÉTICA E CO-MORBIDADES

Em 122 internamentos haviam sinais de alterações associadas à CAD (diagnósticos das co-morbidades - Apêndice 3). Destes 122, 88 pacientes apresentavam infecção, sendo as mais comuns amigdalite e infecção respiratória, em 44 pacientes.

A análise comparativa dos casos com e sem infecção (n = 88 e 234, respectivamente) evidenciou menor valor de pH entre os pacientes com infecção (p = 0,01). Não se notou diferença entre os dois grupos nos valores de uréia (p = 0,9) número de leucócitos (p = 0,5) e número de bastonetes (p = 0,8).

O surgimento de vômitos após a 6.^a hora de internamento foi visto em 3 pacientes: 1 foi à óbito por EC e 2 desenvolveram ECSC. Outros 10 pacientes apresentaram estase gástrica ou vômitos em "borra de café"; este grupo apresentava acidose grave com pH de $6,9 \pm 0,1$ e HCO_3^- de $3,11 \pm 2$, sendo que 1 deles desenvolveu EC e foi à óbito.

4.5 CETOACIDOSE DIABÉTICA DE REPETIÇÃO

Quando comparados os exames da admissão de pacientes com CAD de repetição com os demais pacientes, não se observou diferença significativa nos parâmetros da gasometria que indicassem maior gravidade da acidose ($p > 0,05$).

4.6 PACIENTES QUE VIERAM TRANSFERIDOS

Vinte e cinco (7,6%) internamentos eram de pacientes que vieram transferidos de outro hospital. A análise comparativa do pH da gasometria da admissão entre o grupo de crianças que vieram transferidas de outro hospital com as inicialmente atendidas no Pronto Atendimento do DPHC, evidenciou acidose mais grave entre os transferidos ($p = 0,04$).

4.7 TRATAMENTO

4.7.1 Hidratação

4.7.1.1 Expansão rápida do espaço intravascular

Foi administrada ERIV com SSI em 82 (25,0%) casos. Destes, somente 28 (34,1%) apresentavam choque hipovolêmico.

O volume prescrito da ERIV variou de 10 a 82mL/kg. Em 17% dos casos o volume utilizado não foi especificado no prontuário.

A administração da ERIV era iniciada enquanto o paciente ainda estava na sala de emergência. Quando o paciente chegava na unidade de internamento, esta solução era retirada e substituída pelo plano de hidratação mais o PNB. Por isto, apesar de ter sido obtido o volume prescrito, não se tem certeza do quanto efetivamente foi infundido.

Os pacientes que receberam ERIV apresentavam depleção mais grave do que os que não receberam ($p = 0,003$). Na 6.^a hora, o grupo que recebeu ERIV ainda mantinha-se mais depletado ($p = 0,003$).

4.7.1.2 Hidratação nas primeiras 6 horas

Em 297 casos foi possível quantificar o volume infundido para hidratação. Trinta casos foram excluídos desta análise por: insuficiência de dados do prontuário (9 casos); hidratação via oral (8 casos); hidratação inicial em esquema diferente da rotina (7 casos) ou por ter interrompido precocemente a hidratação. Por não ser possível definir com certeza o volume de SSI infundido na ERIV, este não foi computado na hidratação das 6 primeiras horas.

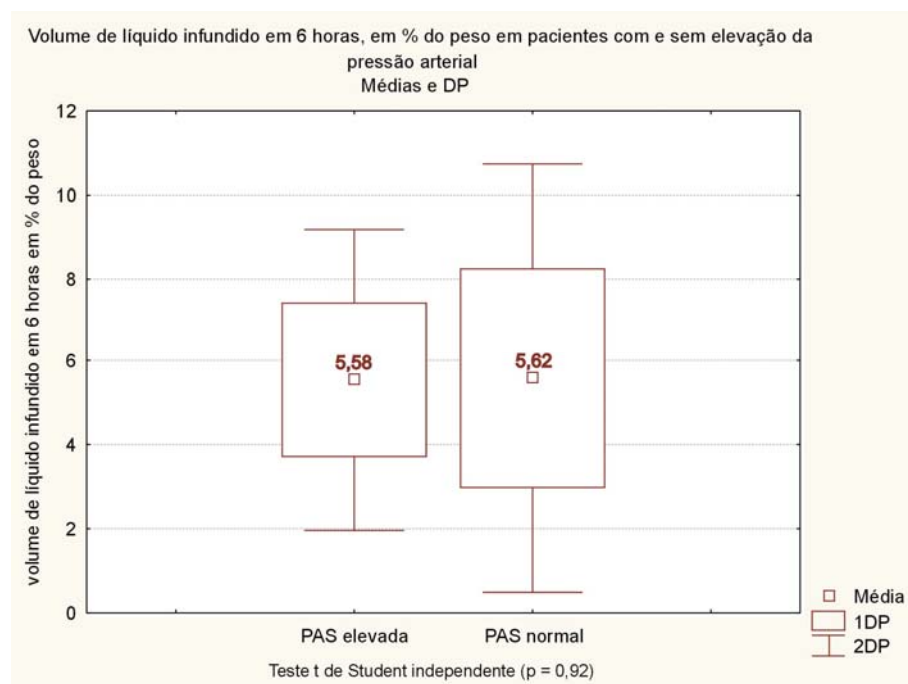
O volume médio de líquidos para hidratação infundidos nas primeiras 6 horas foi de $41,8 \pm 16,7 \text{ mL/kg}$ variando de 6,57 até 125 mL/kg. Se somado com o volume do PNB que era iniciado junto com a hidratação nas 6 primeiras horas, este volume total foi em média de $56,14 \pm 18,9 \text{ mL/kg}$ e variou de 18,8 até 145,3 mL/kg.

O volume total, calculado em litros por superfície corporal, foi de $1,5 \pm 0,5 \text{ L/m}^2$ tendo variado de 0,5 a $3,4 \text{ L/m}^2$. Calculado em porcentagem do peso, a mediana foi de 5,3%, variando de 1,8 a 14,5% do peso.

Os pacientes com depleção grave receberam maior volume de líquido em 6 horas ($5,9 \pm 2,0\%$ do peso *versus* $5,0 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$).

No gráfico 18 está representada a comparação do volume de líquidos infundidos em 6 horas nos pacientes que apresentaram elevação da PA durante o internamento e nos que não apresentaram esta alteração.

GRÁFICO 18 - VOLUME DE LÍQUIDO INFUNDIDO EM 6 HORAS, EM % DO PESO, EM PACIENTES COM E SEM ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

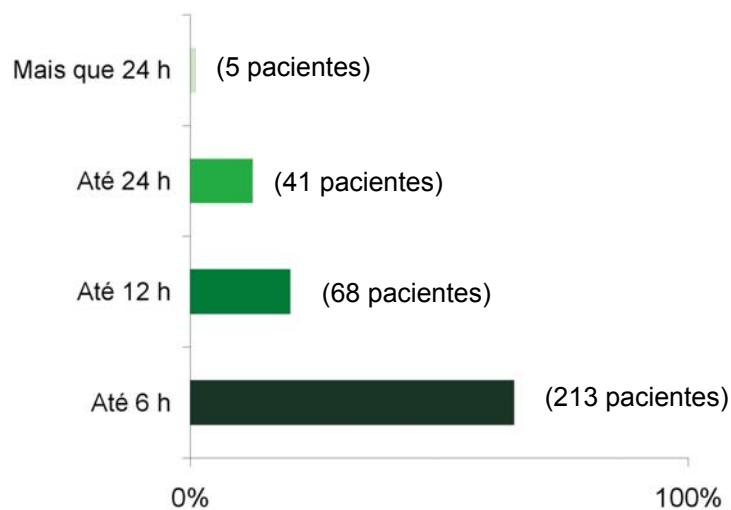


Não se verificou diferença significativa entre o volume de líquido infundido em 6 horas nos pacientes com e sem elevação da PA durante o internamento ($p = 0,9$).

4.7.1.3 Hidratação após a 6.^a hora

O gráfico 19 mostra a duração do tempo de hidratação.

GRÁFICO 19 - TEMPO DE HIDRATAÇÃO



Em 114 (34,8%) dos 327 internamentos, houve necessidade de continuar a hidratação além da 6.^a hora. Sessenta e oito (20,2%) pacientes continuaram a receber hidratação até a 12.^a hora, 41 (12,5%) até 24 horas e 5 pacientes (1,5%) continuaram por mais do que 24 horas (gráfico 20). A média do tempo de hidratação foi de $9,5 \pm 6,0$ horas e a mediana foi de 6 horas.

A média do volume total infundido em 24 horas, isto é, a somatória dos volumes de hidratação, do PNB e da reposição da diurese excessiva, foi de $3,55 \pm 1,74$ L/m²/24h, tendo variado de 0,95 até 9,95 L/m²/24 h. Noventa e um casos (27,8%) receberam mais de 4 litros/m²/dia.

4.7.2 Administração de Solução de Bicarbonato de Sódio

Dos 327 casos avaliados, 257 (79,8%) receberam BIC por via endovenosa.

Os pacientes que receberam BIC apresentavam acidose mais grave do que os que não o receberam, com pH e HCO₃⁻ significativamente mais baixos ($p < 0,001$). O critério para administração de BIC foi BE < -18 que, na amostra estudada, equivaleu a um HCO₃⁻ médio de 7,2mEq/L e pH médio de 7,23.

Os pacientes que receberam BIC tinham depleção mais grave na admissão ($p < 0,001$) e continuavam depletados com maior frequência na 6.^a hora ($p = 0,002$).

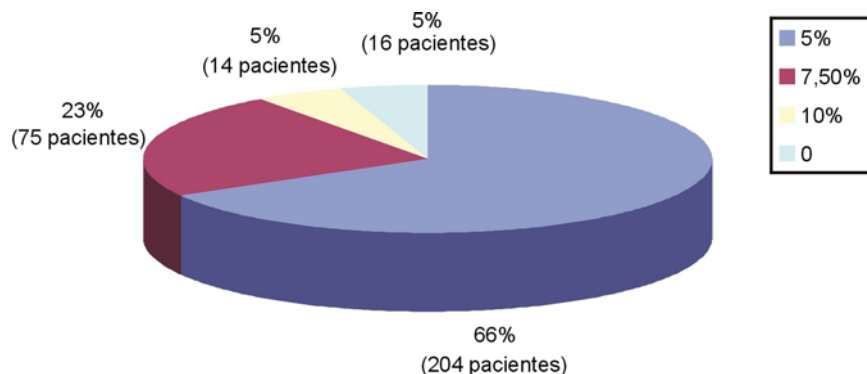
O tempo de correção da acidose foi semelhante entre os pacientes que receberam e os que não receberam BIC endovenoso ($p = 0,53$).

4.7.3 Plano de Necessidades Básicas de Água e Eletrólitos

PNB foi prescrito em 309 (94,5%) internamentos. Em 10 casos (3%) este plano não foi prescrito e em 9 casos (2,7%) não havia referência no prontuário. Excluindo-se os 6 casos que tiveram longa permanência na UTI por complicação neurológica, a duração média de infusão do PNB foi de $24,6 \pm 15,6$ horas. Em 177 casos (57,3%) este tempo foi inferior a 24 horas.

No gráfico 20 é possível observar a taxa inicial de infusão de glicose no PNB.

GRÁFICO 20 - TAXA INICIAL DE GLICOSE NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS

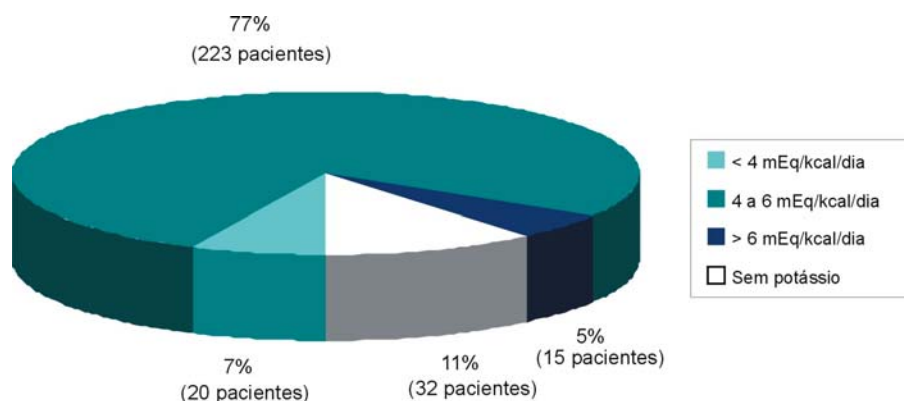


Em 16 (5,0%) casos o plano não continha glicose.

Em 195 (60,8%) internamentos a taxa de infusão de glicose inicial foi aumentada, e isto ocorreu, em média, após $4,7 \pm 2,6$ horas do início do tratamento. Cento e cinquenta (45,9%) pacientes tiveram aumento da taxa de infusão de glicose antes da 6.^a hora e em 132 (40,4%) casos, não foi necessário aumentar a taxa de infusão de glicose. A média de infusão de glicose nas 6 primeiras horas foi de $6,6 \pm 1,7\%$. Cento e cinquenta e um (46,1%) pacientes necessitaram de uma taxa de glicose de 10% ou mais em alguma fase do tratamento.

Em 290 (88,7%) pacientes o potássio foi administrado desde o início do tratamento. A média da taxa de infusão de potássio foi de $4,78 \pm 1,29$ mEq/kcal/dia, tendo variado de 1,5 a 9 mEq/kcal/dia. No gráfico 21 pode-se analisar a frequência da oferta de potássio no PNB.

GRÁFICO 21 - QUANTIDADE DE POTÁSSIO OFERTADO NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS



Na maioria dos pacientes a oferta de potássio foi entre 4 a 6mEq/kcal/dia.

4.7.4 Insulina

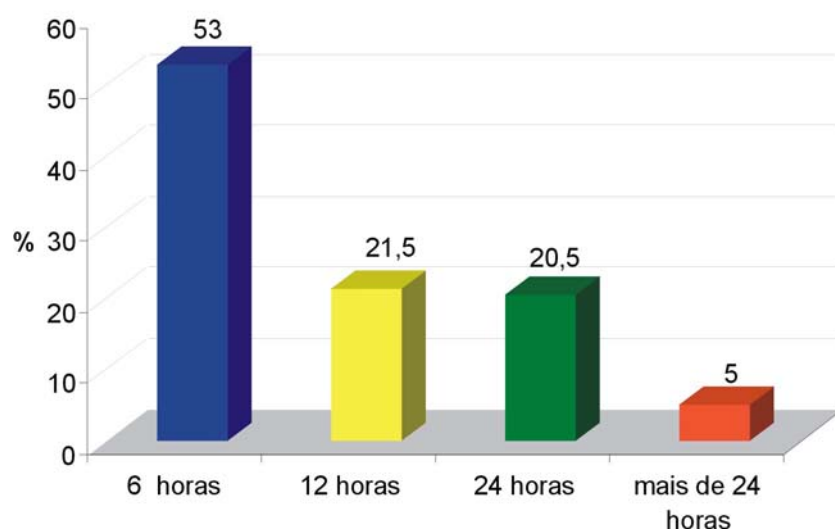
Foi prescrita dose de "ataque" de insulina em 173 (52,9%) casos. Não houve associação entre o uso de dose de "ataque" de insulina e a gravidade da acidose, dada pelo valor do HCO_3^- na admissão ($p = 0,44$). Não se observou diferença estatisticamente significativa na velocidade da diminuição da glicemia entre os pacientes que receberam e os que não receberam dose de "ataque" de insulina ($p > 0,05$).

A dose média de insulina administrada até a 6.^a hora foi de $0,42 \pm 0,24\text{U/kg}$. A média da dose total de insulina necessária até correção da acidose foi de $0,60 \pm 0,42\text{U/kg}$, tendo variado de 0,068 a 2,81U/kg.

4.8 ANÁLISE DO TEMPO DE CORREÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

A média do tempo de correção da CAD foi de $10,9 \pm 7,4$ horas e a mediana de 6 horas, com variação de 3 a 54 horas. Excluiu-se desta análise 2 pacientes que, devido à suspeita de EC, foram entubados e hipoventilados, pois a hipercapnia provocou acidose mais prolongada. No gráfico 22 verifica-se a variação do tempo que foi necessário para correção da CAD.

GRÁFICO 22 - VARIAÇÃO DO TEMPO PARA CORREÇÃO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA



A acidose foi corrigida em até 6 horas em 173 (52,9%) pacientes e em 78 (25,5%) pacientes em mais de 12 horas.

Na tabela 9 observa-se a distribuição dos pacientes segundo a gravidade da CAD (pelo valor de HCO_3^-) e a frequência dos que corrigiram a acidose em até 6 horas.

TABELA 9 - FREQUÊNCIA DE CORREÇÃO DA ACIDOSE EM ATÉ 6 HORAS NOS PACIENTES COM CETOACIDOSE LEVE, MODERADA E GRAVE

HCO_3^- ADMISSÃO	N.º DE PACIENTES	FREQUÊNCIA DE CORREÇÃO DA ACIDOSE EM ATÉ 6 HORAS (n.º de pacientes)
> 10mEq/L (leve)	32	53,1% (17)
5 a 10mEq/L (moderada)	147	62,6% (92)
< 5mEq/L (grave)	148	43,2% (64)

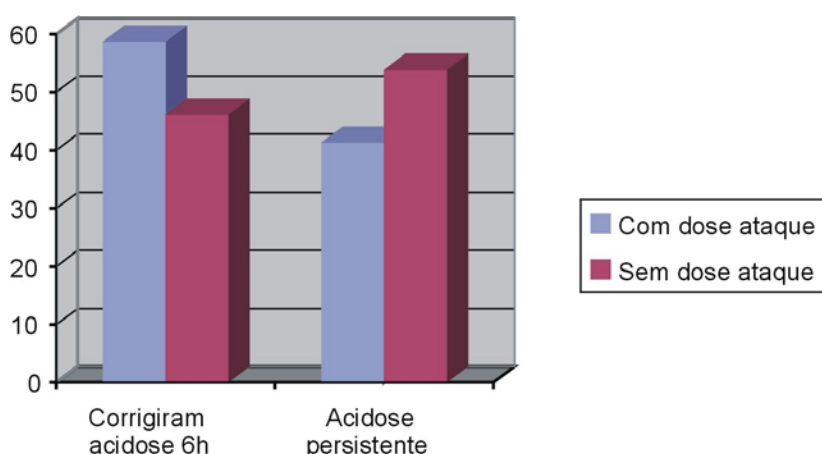
Dos 179 pacientes, cujo HCO_3^- na admissão era >5mEq/L, 60,9% tiveram a acidose corrigida em até 6 horas. Dos pacientes cujo HCO_3^- era < 5mEq/L esta proporção foi 43,2%.

O tempo médio de permanência no RI ou UTIP foi de $40,3 \pm 23,4$ horas e de internamento foi de $4,8 \pm 5,4$ dias. Não foram incluídos nesta avaliação os pacientes com EC que necessitaram suporte ventilatório.

4.8.1 Análise dos Fatores Relacionados à Correção da CAD em 6 Horas

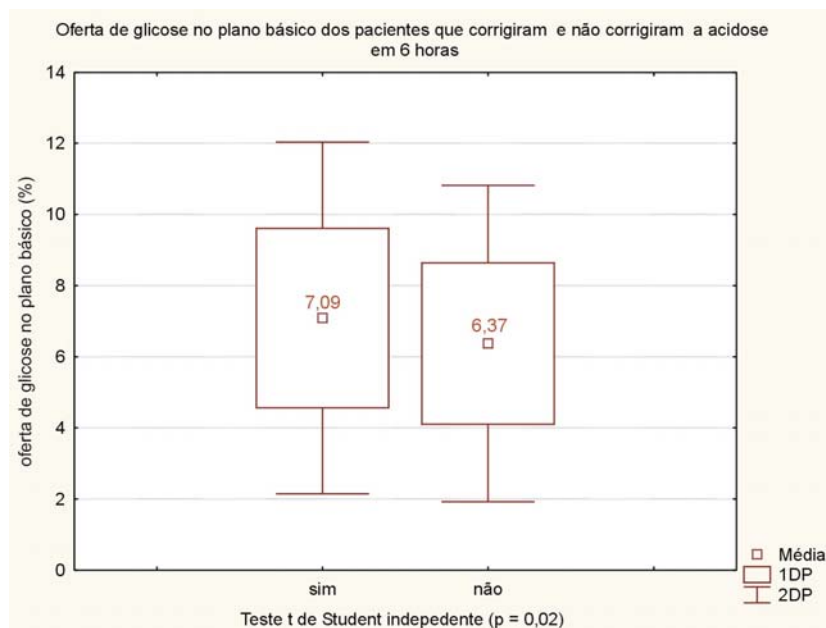
A comparação de dados relativos ao tratamento dos pacientes que tiveram a acidose corrigida em até 6 horas e os que persistiram em acidose pode ser vista nos gráficos 23 e 24.

GRÁFICO 23 - FREQUÊNCIA DE USO DE DOSE DE "ATAQUE" DE INSULINA NOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM A ACIDOSE EM 6 HORAS E NOS QUE NÃO CORRIGIRAM



Observa-se que os pacientes que tiveram a acidose corrigida em 6 horas receberam com mais frequência dose de "ataque" de insulina ($p = 0,03$). Entretanto, durante as primeiras 6 horas, a quantidade total de insulina foi semelhante aos que tiveram acidose persistente (média $0,43 \pm 0,24\text{U/kg}$ *versus* $0,44 \pm 0,22\text{U/kg}$, $p > 0,05$).

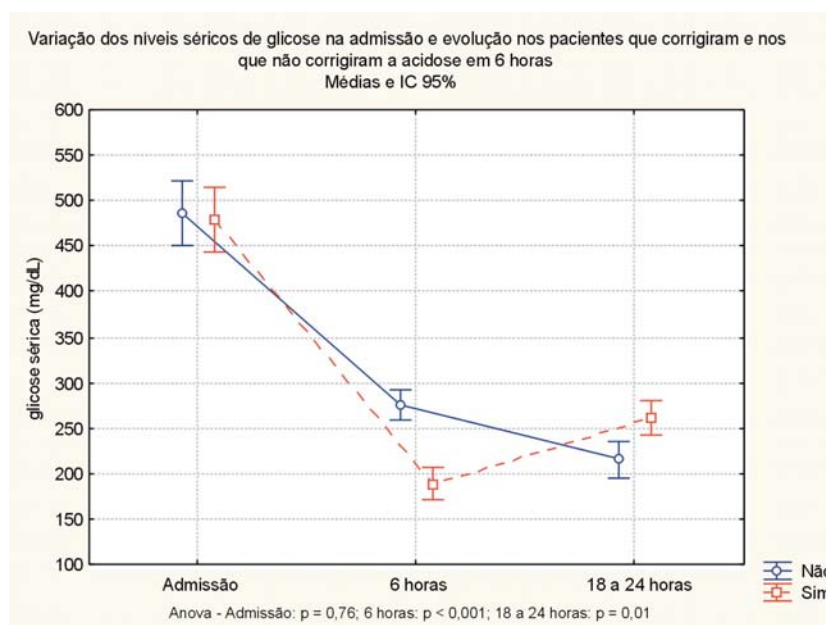
GRÁFICO 24 - MÉDIA DA OFERTA DE GLICOSE NO PLANO DE NECESSIDADES BÁSICAS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS DOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM ACIDOSE EM 6 HORAS E NÃO CORRIGIRAM



Os pacientes que tiveram a acidose corrigida em até 6 horas receberam maior quantidade de glicose no PNB nas primeiras 6 horas do que os pacientes com acidose persistente ($p = 0,02$).

O gráfico 25 mostra a evolução da glicemia nas primeiras 24 horas nos pacientes que corrigiram e nos que não corrigiram a acidose em até 6 horas.

GRÁFICO 25 - VARIAÇÃO DA GLICEMIA NOS PACIENTES QUE CORRIGIRAM E NOS QUE NÃO CORRIGIRAM A ACIDOSE EM 6 HORAS



Mesmo tendo recebido mais glicose no PNB, o grupo de pacientes que corrigiu a acidose em 6 horas tinha menor glicemia na 6.^a hora do que o grupo que não corrigiu a acidose ($p < 0,001$).

A análise da gasometria da admissão mostra que o grupo de pacientes que não corrigiu a acidose até a 6.^a hora apresentava acidose mais grave na admissão com pH de $7,09 \pm 0,11$ *versus* pH de $7,16 \pm 0,08$, ($p < 0,001$) e HCO_3^- de $5,06 \pm 3\text{mEq/L}$ *versus* HCO_3^- de $6,2 \pm 2,8\text{mEq/L}$ ($p < 0,001$).

Oito pacientes tiveram a acidose corrigida até a 6.^a hora sem ter recebido insulina durante este tempo de internamento. Neste grupo, 1 paciente teve hipoglicemia nas primeiras 12 horas e 7 necessitaram de alta taxa de infusão de glicose para evitar hipoglicemia. Exceto 2 pacientes que vieram transferidos, e possivelmente já haviam recebido insulina em outro hospital, os outros 6 eram pacientes com CAD de repetição. Destes 6, 3 pacientes referiam utilização de insulina antes de virem ao hospital.

4.8.2 Administração de Insulina e Glicose nas Primeiras Horas e Evolução da Acidose

A RTCAD orienta que seja aplicada uma dose de "ataque" ($0,25\text{U/kg}$) de insulina de ação rápida (Regular) e doses subseqüentes de $0,1\text{U/kg}$, a cada hora, até que a glicemia seja menor do que 300mg/dL , devendo-se utilizar ao menos três doses nas primeiras 6 horas. Caso a glicemia atinja este valor antes da 3.^a dose, a oferta de glicose do PNB deve ser aumentada.

A análise comparativa das gasometrias dos pacientes que receberam este esquema de tratamento mostra que houve maior aumento do pH ($p < 0,001$) e do HCO_3^- ($p = 0,003$) na 6.^a hora e na 3.^a avaliação, do que nos pacientes que não receberam ao menos as três doses de insulina por via intramuscular e que não tiveram aumentada a oferta de glicose no PNB. Além disso, o grupo de pacientes que não recebeu o esquema preconizado necessitou PNB por mais tempo ($p = 0,03$), demorou

mais tempo para iniciar insulina NPH ($p = 0,03$), e permaneceu por mais tempo internado no RI ($p = 0,03$).

4.9 DIURESE

A média de diurese até a 6.^a hora foi de $54 \pm 32,10$ mL/kcal, variando de 6,3 a 294 mL/kcal. Em 48 casos não foi possível precisar o volume de diurese.

Até a 6.^a hora, 269 (82,2%) pacientes apresentaram diurese excessiva (volume maior do que o esperado de 2,5 mL/kcal/hora), sendo que 56 (17,1%) pacientes tiveram um volume de diurese superior a 75 mL/kcal nas 6 primeiras horas, equivalente a 5 vezes o volume de diurese esperado.

Cento e nove (33,3%) pacientes iniciaram reposição do excesso de diurese entre a 4.^a e a 6.^a hora, sendo que no total, 198 (60,5%) receberam reposição de diurese, em algum momento do tratamento. Em 5,8% dos casos não foi possível avaliar os dados referentes à reposição da diurese excessiva.

A média do tempo de duração da reposição da diurese excessiva foi de $18,76 \pm 10,57$ horas. Quarenta e dois pacientes necessitaram reposição da diurese excessiva por mais de 24 horas; destes 42 pacientes, 40,5% apresentavam algum tipo de morbidade associada (sonolência persistente, coma, sangramento digestivo, nova acidose).

4.10 ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

A tabela 10 mostra a frequência e a evolução clínica dos casos de EC, ECSC e isquemia cerebral.

TABELA 10 - FREQUÊNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE EDEMA CEREBRAL, EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO E ISQUEMIA CEREBRAL

	NÚMERO DE PACIENTES	EVOLUÇÃO
EC	8 (2,4%)	5 óbitos (1 deles no 20.º dia por pneumonia hospitalar, sem seqüela neurológica) 3 tiveram alta hospitalar sem seqüelas
ECSC	21 (6,4%)	Todos com alta hospitalar sem seqüelas
Isquemia SNC	1 (0,03%)	Alta hospitalar com seqüelas motoras e amaurose.

Dos 327 casos, 5 (1,5%) foram a óbito, sendo que em 4 deles a causa foi EC.

4.10.1 Descrição dos Casos com EC

No quadro 2 podem ser observadas as manifestações neurológicas apresentadas pelos pacientes com EC até o momento da instituição do tratamento específico: administração de manitol e/ou ventilação mecânica e sedação.

QUADRO 2 - MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DOS PACIENTES COM EC

	ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	EVOLUÇÃO
EC caso 1	Internou comatoso com respiração tipo gasping; na 1. ^a h, parada cárdio-respiratória (PCR)	Óbito por provável herniação cerebral.
EC caso 2	Internou alternando sonolência com agitação psicomotora; na 5. ^a hora, vômitos; na 15. ^a hora, convulsão tônico-clônica e na 18. ^a hora, irregularidade respiratória e midríase. Tomografia de crânio normal.	Óbito por broncopneumonia e septicemia.
EC caso 3	Internou com sonolência; na 2. ^a hora alternando sonolência com agitação psicomotora; na 3. ^a hora, irregularidade respiratória e anisocoria.	Óbito por provável herniação cerebral.
EC caso 4	Internou alternando sonolência com agitação psicomotora; na 3. ^a hora, irregularidade respiratória, respiração tipo "gasping" e estado comatoso. Tomografia de crânio mostrou herniação trans-tentorial.	Óbito por herniação cerebral.
EC caso 5	Internou alternando sonolência com agitação psicomotora. 10. ^a hora, vômitos. 11. ^a hora, apnéia, midríase e bradicardia. Tomografia normal.	Óbito por provável herniação cerebral.
EC caso 6	Internou alternando estado torporoso com agitação psicomotora.	Alta sem seqüelas neurológicas
EC caso 7	Internou lúcido e orientado, por vezes agitado. 30 minutos depois alternava sonolência com agitação psicomotora.	Alta sem seqüelas neurológicas
EC caso 8	Internou lúcido e orientado; na 7. ^a hora, letargia e anisocoria. Tratado somente com manitol sem ventilação mecânica.	Alta sem seqüelas neurológicas

A descrição detalhada destes casos está apresentada no Apêndice 4.

4.10.2 Análise dos Pacientes com Edema Cerebral

A tabela 11 apresenta a análise comparativa entre os pacientes com EC e os demais pacientes.

TABELA 11 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES COM EC E OS DEMAIS PACIENTES NO INTERNAMENTO

	EC	SEM EC	VALOR p
Idade (anos)	6,1 ± 4,4	10,4 ± 3,8	⁽¹⁾ 0,003
Tempo vômito (horas)	60 (6-72)	12 (2-170)	⁽²⁾ 0,09
Glicemia inicial (mg/dL)	640,2 ± 139,6	468,4 ± 194,4	⁽¹⁾ 0,02
pH	6,99 ± 0,09	7,12 ± 0,01	⁽¹⁾ 0,001
pCO₂ (mmHg)	9,4 ± 2,3	16,1 ± 5,9	⁽¹⁾ 0,001
HCO₃⁻ (mEq/L)	2,2 ± 0,75	5,7 ± 3	⁽¹⁾ 0,0004
BE (mEq/L)	-27,6 ± 1,88	-21,9 ± 4,5	⁽¹⁾ 0,0006
Uréia (mg/dL)	37,1 ± 13,8	42,4 ± 20,1	⁽¹⁾ 0,48
Sódio (mEq/L)	135,5 ± 5,3	136,1 ± 6,4	⁽¹⁾ 0,81
Sódio corrigido (mEq/L)	144,2 ± 3,5	142,0 ± 7,3	⁽¹⁾ 0,18
Sódio 6ª hora (mEq/L)	136,7 ± 6,6	138,1 ± 6,1	⁽¹⁾ 0,55
Sódio 6ª hora corrigido (mEq/L)	140,9 ± 6,6	140,1 ± 6,4	⁽¹⁾ 0,74
Fósforo (mg/dL)	4,4 ± 0,9	4,5 ± 1,6	⁽¹⁾ 0,89
Fósforo 6ª hora (mg/dL)	2,5 (0,5 – 3,20)	3,1 (0,5 – 3,0)	⁽²⁾ 0,13
Osmolalidade (mOsm/kg)	312,9 ± 4,5	304,3 ± 18,8	⁽¹⁾ 0,02
Hemoglobina (g/dL)	13,2 ± 3,2	13,9 ± 1,7	⁽¹⁾ 0,76
Volume globular%	39,9 ± 8,9	41,3 ± 5,3	⁽¹⁾ 0,51
Velocidade da diminuição glicemia (mg/dL/h)	6,0 ± 1,9	6,7 ± 2,4	⁽¹⁾ 0,47
Diferença pCO ₂ (mmHg)	2,20 (1,55 – 4,45)	0,65 (-8,05 – 9,05)	⁽²⁾ 0,06

(1) Teste t de Student independente.

(2) Teste de Mann-Whitney.

Verificou-se que os pacientes com EC tinham:

- Idade menor;
- Tendência a maior tempo de duração dos vômitos;
- Maior gravidade da acidose na admissão;
- Osmolalidade e glicemia mais elevadas;
- Tendência a maior diferença da pCO₂ em relação aos demais pacientes.

Nos pacientes sem EC a média da diferença da pCO₂ (esperada pelo valor do HCO₃⁻ - encontrada na gasometria) foi de 0,65mmHg, isto é, dentro da variação esperada de -2 a + 2mmHg. Nos pacientes com EC a média da diferença da pCO₂ foi maior do que 2 mmHg, sugerindo que a pCO₂ da admissão estava mais baixa do

que a esperada para a gravidade da acidose. Isto demonstra associação de alcalose respiratória à acidose metabólica e presença de HE.

Não houve diferença nos valores de uréia da admissão, na velocidade de diminuição da glicemia, nos valores do sódio da 6.^a hora e sódio corrigido da 6.^a e da 12.^a hora.

4.10.3 Descrição dos casos de Edema Cerebral Subclínico

No quadro 3 é possível observar a descrição resumida das manifestações neurológicas dos pacientes com ECSC. Nenhum destes pacientes foi à óbito ou apresentou seqüela neurológica.

QUADRO 3 - MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DOS PACIENTES COM ECSC

	IDADE (anos)	NÍVEL DE CONSCIÊNCIA NA ADMISSÃO	EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA
Caso 1	7,3	Sonolência	6. ^a hora - pouco responsivo a estímulos e PA = 150 x 90mmHg
Caso 2	8	Não descrito	12. ^a hora - sem acidose, dormindo com diminuição da FC de 123 para 118 e PA = 140 x 90mmHg.
Caso 3	6,5	Coma	Coma prolongado com EEG mostrando sofrimento cerebral difuso grau III.
Caso 4	11,6	Sonolência e irritabilidade	Sonolenta por 15 horas sem acidose e PA mantendo-se em 130 x 60mmHg
Caso 5	13	Normal	Sonolência persistente. PA = 140 x 78 mmHg da 10. ^a até a 16. ^a hora.
Caso 6	11,5	Sonolência	Sonolência persistente até a 11. ^a hora sem CAD e com PA = 130 x 90mmHg.
Caso 7	8,1	Coma	6. ^a hora – PA = 130 x 100mmHg
Caso 8	3,5	Coma	10. ^a hora – vômitos, sem CAD e EEG com sofrimento cerebral difuso.
Caso 9	7,9	Normal	Vômitos na 11. ^a hora, sem CAD e persistência da sonolência.
Caso 10	6	Sonolência	PA = 136 x 80 mmHg com irritabilidade, gritos e choro.
Caso 11	1,5	Coma	3. ^a hora - PA = 128 x 90mmHg sem reagir a estímulos
Caso 12	1,33	Coma	PA = 110 x 70 com diminuição da FC na 18. ^a hora
Caso 13	14,6	Sonolento	Sonolência por 18 horas sem CAD e PA = 150 x 100mmHg
Caso 14	4,6	Sonolência e irritabilidade	6. ^a hora - confusão mental e sonolência persistente sem CAD.
Caso 15	9	Coma	4. ^a hora - confusão mental, hipotonia e PA 130/89mmHg
Caso 16	11,6	Coma	18. ^a hora sonolência persistente sem CAD, globo vesical. PA normal.
Caso 17	0,8	Sonolência e irritabilidade	3. ^a hora - PA = 124 x 66mmHg; 12. ^a hora = PA 134 x 72 com sonolência e irritabilidade e 20. ^a hora – PA = 143 x 73mmHg.
Caso 18	13,1	Normal	6. ^a hora - com sonolência e cefaléia; PA normal.
Caso 19	4,2	Normal	6. ^a hora – PA = 141 x 80 mmHg, pouco responsivo.
Caso 20	13,9	Normal	6. ^a hora - aumento da PA com diminuição da FC até 12. ^a hora.
Caso 21	9,91	Coma	6. ^a hora - ainda comatoso sem CAD; 8. ^a hora - confusão mental.

4.10.4 Análise Comparativa entre os Pacientes com Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico (EC/ECSC) e os Demais Pacientes

Observa-se na tabela 12 a comparação de alguns dados laboratoriais e clínicos entre o grupo de pacientes com EC/ECSC e os demais pacientes.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES COM EC/ ECSC COM OS DEMAIS PACIENTES

	EC/ ECSC	SEM EC/ECSC	VALOR DE p
Idade	7,6 ± 3,6	10,6 – 3,7	⁽¹⁾ <0,001
Tempo vômitos (horas)	24 (6 – 144)	12 (2 - 170)	⁽²⁾ <0,0001
Tempo taquipnéia (horas)	24,0 (6 – 72)	9,5 (0,5 - 24)	⁽²⁾ 0,0029
Glicemia (mg/dL)	529 (343 – 809)	438 (46 – 1333)	⁽²⁾ 0,001
pH	7,05 ± 0,12	7,13 ± 0,1	⁽¹⁾ <0,0001
pCO₂ (mmHg)	11,1 ± 4,4	16,5 ± 5,9	⁽¹⁾ <0,0001
HCO₃⁻ (mEq/L)	2,8 (1,1 – 9,5)	5,6 (1,4 - 14,7)	⁽²⁾ <0,0001
BE (mEq/L)	-25,8 ± 3,4	-21,6 ± 4,5	⁽²⁾ <0,0001
Uréia (mg/dL)	37,5 (11 – 97)	40,0 (12 – 152)	⁽²⁾ 0,64
Sódio (mEq/L)	134,6 ± 6,5	136,3 ± 6,3	⁽¹⁾ 0,168
Potássio (mEq/L)	4,6 ± 0,7	4,6 ± 0,7	⁽¹⁾ 0,89
Fósforo (mg/dL)	4,4 ± 1,7	4,6 ± 1,6	⁽¹⁾ 0,704
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 2,2	14,0 ± 1,7	⁽²⁾ 0,04
Volume globular (%)	38,9 ± 6,5	41,5 ± 5,2	⁽²⁾ 0,05
VCM	81,3 ± 7,1	85,4 ± 7,0	⁽¹⁾ 0,012
Leucócitos	20.310 ± 10.296	20.579 ± 10.575	⁽¹⁾ 0,90
Sódio 6.^a hora corrigido (mEq/L)	139,7 ± 6,4	140,2 ± 6,4	⁽¹⁾ 0,70
Velocidade diminuição glicemia (mg/dL/h)	42,3 (5 – 98,8)	39,9 (-52,8 – 182,5)	⁽¹⁾ 0,2
Diferença pCO₂ (mmHg)	1,65 (-5,7 – 8,9)	0,5 (-8,0 – 9,0)	⁽²⁾ 0,003

(1) Teste *t* de Student independente.

(2) Teste de Mann-Whitney.

Nesta análise verificou-se que o grupo de pacientes com EC/ECSC apresentava:

- Idade menor;
- Maior tempo de vômitos e taquipnéia;
- Maior gravidade da acidose;
- Menores valores de hemoglobina, volume globular e volume corpuscular médio, porém, as diferenças entre estes valores não apresenta relevância clínica;
- Apesar da média da diferença da pCO₂ não ser maior do que 2 mmHg, no grupo com EC/ECSC, ela foi significativamente maior do que nos pacientes sem complicação neurológica.

Não houve diferença significativa dos valores de uréia da admissão, da velocidade de diminuição da glicemia, dos valores do sódio corrigido da 6.^a hora e da 12.^a hora ($p > 0,05$).

Nos pacientes com EC/ECSC foi observada maior frequência de elevação da PA durante o internamento ($p < 0,01$).

Ao comparar-se os pacientes que desenvolveram EC com o grupo de pacientes que apresentou somente ECSC observou-se que os pacientes com EC apresentavam tendência a acidose mais grave na admissão ($\text{HCO}_3^- = 2,07 \pm 0,8$ versus $3,6 \pm 2,2 \text{ mEq/L}$, $p = 0,06$). Entre estes dois grupos não se observou diferença de idade ($p=0,49$), volume de diurese em 6 horas ($p=0,31$), volume de líquido (em L/m^2) infundido nas 6 primeiras horas ($p = 0,50$) e volume de líquido em $\text{L/m}^2/24$ horas ($p=0,56$).

4.10.5 Análise dos Fatores de Risco para Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico, por Meio do Modelo de Regressão Logística

Para verificar quais os fatores de risco associados com EC/ECSC foi aplicado o modelo de regressão logística, incluindo as variáveis: idade, exames laboratoriais da admissão (glicemia, uréia, HCO_3^- , BE, diferença de $p\text{CO}_2$ e osmolalidade), utilização de ERIV com SSI, utilização de dose de ataque de insulina, volume de líquido infundido em 6 horas em L/m^2 , volume total em 24 horas (incluindo a reposição da diurese excessiva) em L/m^2 , e velocidade de diminuição da glicemia (tabela 13).

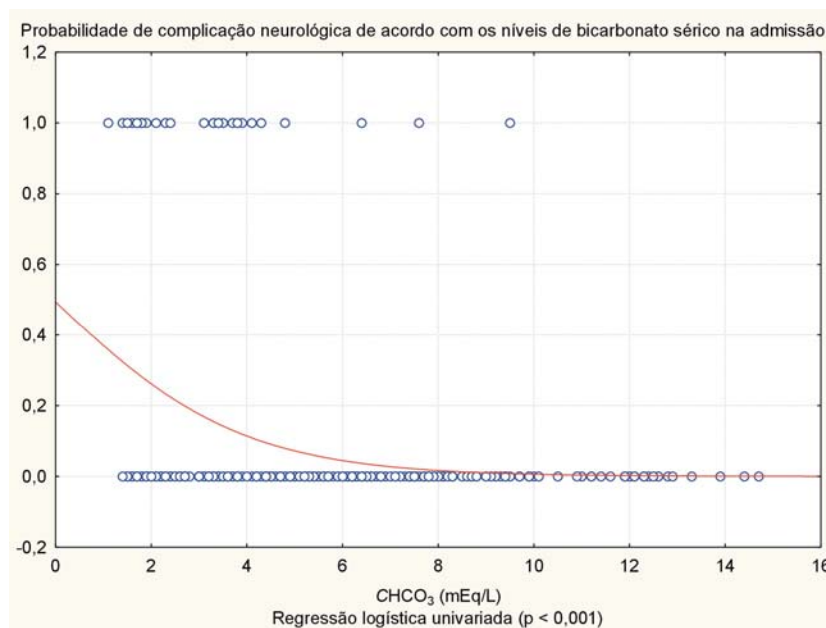
TABELA 13 - ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) CONSIDERANDO AS VARIÁVEIS POSSIVELMENTE ASSOCIADAS AO RISCO DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO

	OR	IC DE 95%	p
Idade (anos)	0,87	0,78 – 0,96	0,007
Glicemia (mg/dL)	1,00	1,00 - 1,00	0,05
Uréia (mg/dL)	0,99	0,97 - 1,01	0,65
HCO_3^- (mEq/L)	0,63	0,49 - 0,80	0,002
BE (mEq/L)	1,15	0,75 - 1,78	0,50
Diferença de $p\text{CO}_2$ (mmHg)	1,12	0,88 - 1,42	0,33
Osmolaridade (mOsm/kg)	0,97	0,94 - 1,00	0,15
ERIV	3,28	1,35 - 7,96	0,008
Dose de ataque de insulina	0,46	0,18 - 1,14	0,09
Volume total/dia (L/m^2)	1,00	1,00 - 1,00	0,003
Volume 6 horas (L/m^2)	1,07	0,39 - 2,94	0,88
Velocidade de diminuição da glicemia (mg/dL/h)	0,99	0,98 - 1,00	0,43

Observa-se que a idade, o HCO_3^- e a infusão ERIV foram as variáveis selecionadas como significativas, com *Odds Ratio* de 0,87, 0,63 e 3,28, respectivamente. Assim, pode-se dizer que a infusão de ERIV aumenta em cerca de 3 vezes o risco do desenvolvimento de EC/ECSC, níveis mais elevados de HCO_3^- representam um fator de proteção de 47%, e a idade maior, um fator de proteção de 13% para este tipo de complicação ($p < 0,01$).

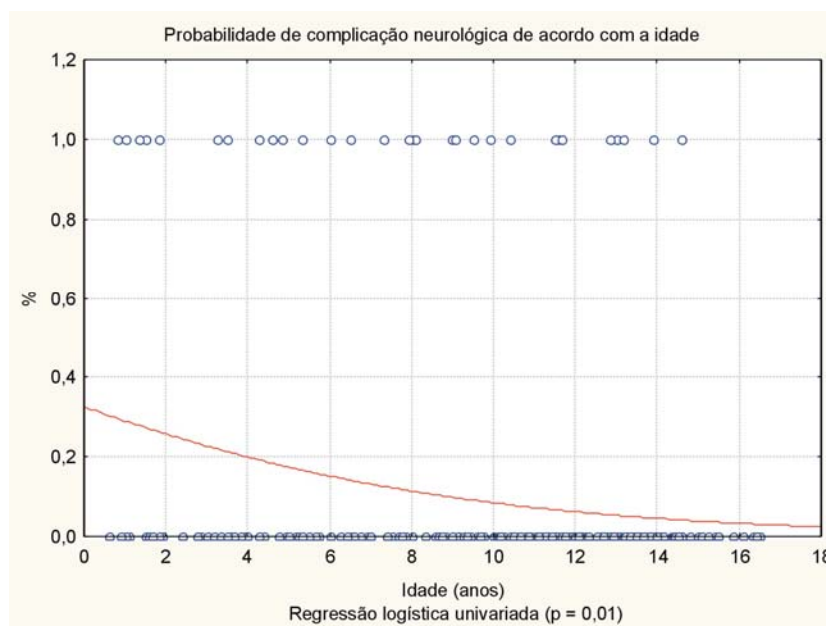
O gráficos 26 e 27 ilustram a probabilidade de EC, segundo os níveis de HCO_3^- e idade.

GRÁFICO 26 - PROBABILIDADE DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO SEGUNDO OS NÍVEIS DE HCO_3^- DA GASOMETRIA DA ADMISSÃO



Observa-se aumento significativo da probabilidade de complicação neurológica com níveis de HCO_3^- inferiores a 4mEq/L. A probabilidade de EC/ECSC é próxima de zero com níveis de HCO_3^- sérico de 6mEq/L, e aumenta progressivamente com a diminuição dos níveis de HCO_3^- .

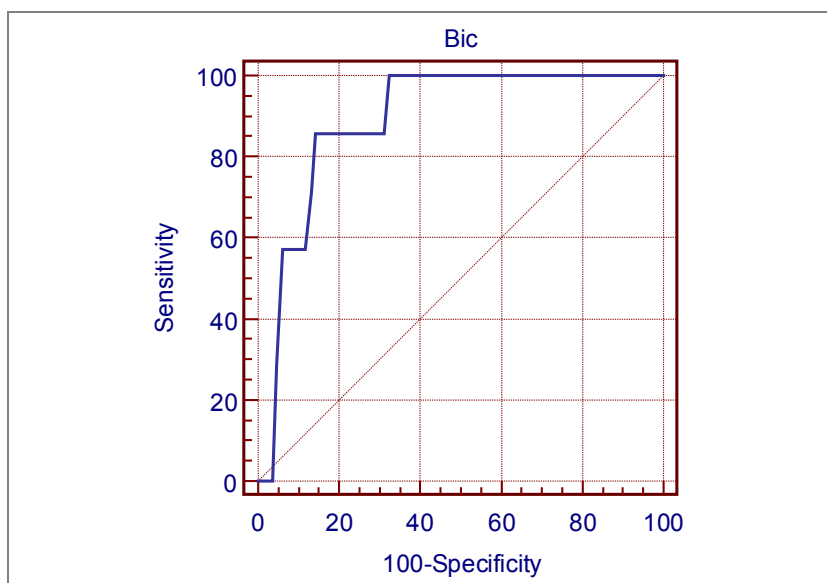
GRÁFICO 27 - PROBABILIDADE DE EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO NOS PACIENTES SEGUNDO A IDADE



Observa-se risco de EC/ECSC de 40% em lactentes. Com o aumento da idade verifica-se diminuição do risco chegando a próximo de zero em pacientes com idade superior a 10 anos ($p = 0,01$).

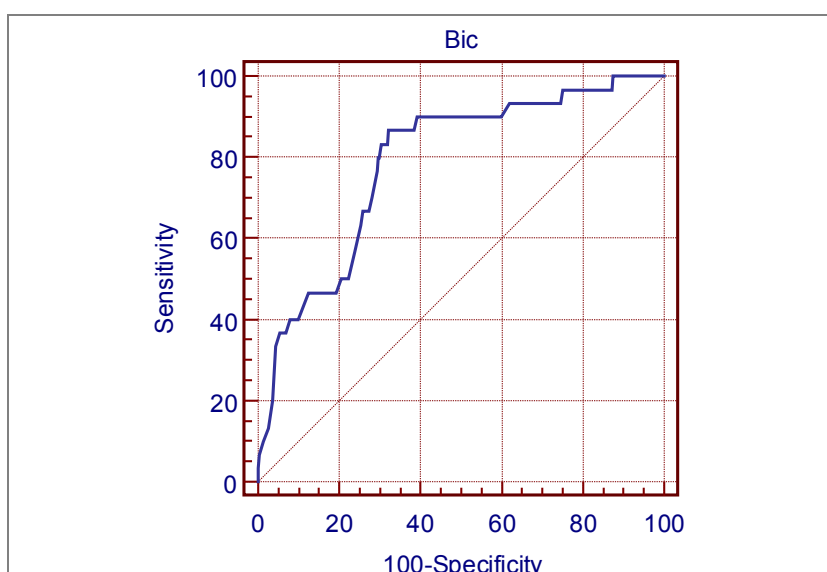
Para estimar o ponto de corte dos níveis séricos de HCO_3^- na admissão com maior índice de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EC foi construída a curva ROC, indicando o valor de 2,4 mEq/L, com índices de sensibilidade e especificidade de 85,7% e 85,8%, respectivamente, com IC de 95% de 0,84 a 0,92 e área sob a curva de 0,89 (gráfico 28).

GRÁFICO 28 - CURVA ROC – VARIÁVEL INDEPENDENTE: NÍVEIS SÉRICOS HCO_3^- NA ADMISSÃO; VARIÁVEL DEPENDENTE: EC



Considerando ainda como variável independente os níveis séricos de HCO_3^- na admissão e como variável dependente o diagnóstico de complicação neurológica (EC e ECSC), observa-se, pela curva ROC, que o nível de HCO_3^- sérico de 4,3 mEq/L (IC de 95% = 0,73 a 0,83) foi indicado como ponto de corte com maior índice de sensibilidade e especificidade (86,7% e 67,8%, respectivamente) e área sob a curva = 0,787 (gráfico 29).

GRÁFICO 29 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: NÍVEIS SÉRICOS DE HCO_3^- NA ADMISSÃO; VARIÁVEL DEPENDENTE: COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA



4.10.6 Comparação dos Parâmetros de Hidratação entre Pacientes com Edema Cerebral e Edema Cerebral Subclínico e Grupo com Gravidade Equivalente da Acidose

Para análise dos dados relativos à hidratação, o grupo dos pacientes que tiveram EC/ECSC foi comparado à um grupo de 82 pacientes com gravidade de acidose equivalente, definida por HCO_3^- da admissão menor do que 4mEq/L , (tabela 14).

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE HIDRATAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM EDEMA CEREBRAL E EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO E GRUPO COM ACIDOSE GRAVE SEM COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA

	ACIDOSE GRAVE SEM EC/ECSC	COM EC/ECSC	VALOR DE p
Frequência do uso de ERIV (%)	26,8	51,7	⁽¹⁾ 0,03
Volume em 6 horas (L/ m ²)	1,72 ± 0,49	1,80 ± 0,44	⁽²⁾ 0,36
Volume em 6 horas (% peso)	6,28 ± 2,26	6,97 ± 2,25	⁽²⁾ 0,15
Volume total 24 h (L/m²)	3,18 ± 1,04	3,82 ± 1,28	⁽²⁾ 0,01
Volume total 24 h com reposição da diurese excessiva (L/m²)	4,16 ± 1,53	5,06 ± 1,91	⁽²⁾ 0,01

(1) Teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) Teste *t* Student independente.

Os pacientes com EC/ECSC receberam ERIV com maior frequência, porém, o volume de líquido infundido em 6 horas (sem contar o volume da ERIV) foi semelhante nos dois grupos. Em 24 horas, o grupo com complicação neurológica recebeu mais volume, tanto na análise com reposição de diurese excessiva, como na análise sem esta reposição.

5 DISCUSSÃO

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como este estudo é retrospectivo e baseado em análise de dados de prontuários, é sujeito à variação na interpretação dos dados conforme os médicos que atenderam cada caso. Além disso, durante este estudo, os prontuários foram revisados por somente uma pessoa podendo ter havido tendências ou vícios na valorização ou interpretação de dados.

5.2 ETIOLOGIA DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

A diminuição da frequência de internamentos por CAD em casos novos de diabetes, observada no estudo com o passar dos anos, pode significar tanto um aumento do número de casos cujo diagnóstico de diabetes é feito antes da CAD, como episódios de CAD não diagnosticados, ou mesmo, novos locais de tratamento.

Cetoacidose diabética por descompensação metabólica em pacientes com diagnóstico prévio de DM representou 72% dos internamentos. Esta frequência é um pouco menor do que a descrita na literatura; 80% no estudo de Umpierrez e Kitabchi (2003) e 90% no de Fleckman (1993). A avaliação dos pacientes do Ambulatório de Diabetes da UEP, ao longo dos anos, mostrou redução no número de internamentos por CAD em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes.

Tratamento irregular e relato de omissão de dose de insulina foram identificados como causa de CAD em 77% dos pacientes que já tinham diagnóstico prévio de DM. Em 19% dos casos a etiologia não foi esclarecida. Provavelmente, esta informação não foi avaliada durante a anamnese ou foi negada pela família. Smith et al. (1998) também observaram que os pacientes com tratamento irregular do DM, que internavam em CAD, relutavam em relatar que haviam omitido doses de insulina.

O tratamento irregular do DM, seja por dificuldades sócio-culturais ou problemas emocionais, tem sido descrito como sendo a maior causa de CAD em pacientes com

diagnóstico prévio (SMITH et al., 1998; ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; GLASER e KUPPERMANN, 2004), embora alguns autores citem a infecção como fator etiológico mais freqüente (UMPIERREZ e KITABCHI, 2003; FLECKMAN, 1993). Nesta casuística, a infecção foi causa única de CAD em menos de 5% dos pacientes com diagnóstico prévio.

Cetoacidose diabética de repetição foi identificada em 42% dos internamentos. Dos pacientes que faziam acompanhamento na UEP do DPHC, 86% tinham dados que sugeriam tratamento irregular. Os outros 14%, provavelmente, também tinham tratamento irregular, embora este dado não tenha sido identificado.

Nos internamentos por CAD de repetição 70% eram meninas, cuja média de idade era de $12,5 \pm 2,4$ anos. Treze meninas foram responsáveis por 99 internamentos, isto é, 30% da casuística total. Estes dados, mostrando predomínio de meninas adolescentes com CAD de repetição, estão de acordo com relatos prévios na literatura (STEPHEN, 2001; REWERS et al., 2002).

Bui, Werther e Cameron (2002) observaram uma casuística semelhante à esta, onde a CAD de repetição foi identificada em 36,2% dos internamentos, com uma preponderância no sexo feminino de 2:1. Na casuística descrita, o autor também não conseguiu identificar a causa do internamento em 65% dos casos, porém, segundo ele, o achado de níveis elevados de hemoglobina glicosilada sugere tratamento irregular do DM e omissões de dose de insulina.

Omissão intencional de doses de insulina, com o intuito de emagrecer, tem sido descrita como causa comum de tratamento irregular em pacientes do sexo feminino (REWERS et al., 2002); entretanto, esta situação não foi identificada nesta amostra.

Quarenta e dois por cento dos pacientes apresentavam CAD grave, segundo os níveis de HCO_3^- na gasometria da admissão. Quando considerado o valor do pH, apenas 33% apresentam CAD grave. Isso mostra que o HCO_3^- foi o parâmetro mais sensível para determinar a gravidade da acidose. Uma possível explicação para esta diferença seria a compensação ventilatória capaz de elevar o valor do pH. Estes

dados sugerem que, provavelmente, o HCO_3^- seja o melhor parâmetro para definir a gravidade da CAD.

5.3 ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Verificou-se uma desproporção entre a intensidade da acidose e desidratação com os sintomas relatados. Entre as explicações possíveis estariam o fato da desidratação ser hiperosmolar, o que pode mascarar a depleção e nos pacientes com diagnóstico prévio de DM, principalmente nos que apresentam CAD de repetição, por já estarem habituados aos sintomas, não os valorizando durante a anamnese.

A mediana do tempo de duração da queixa de poliúria, nos pacientes que internaram sem diagnóstico prévio de diabetes, foi 2 semanas, menor do que o relatado por Rosenbauer, Icks e Giani (2002), de 3,5 semanas. A evolução clínica, muitas vezes insidiosa nos casos novos de diabetes, pode ter contribuído para a falta de precisão no relato do tempo de duração dos sintomas. Não se observou associação entre o tempo de duração dos sintomas e a gravidade da acidose na admissão.

A queixa relatada com maior frequência foi a de vômitos, em 66,6% dos casos. Esta queixa adquiriu relevância ao se constatar que os pacientes que tiveram complicação neurológica apresentavam um tempo mais prolongado de vômitos.

Alteração do nível de consciência, incluindo desde sonolência, irritabilidade e até coma, foi verificada em 62% dos casos, sendo a mais freqüente sonolência. Conduto, coma foi observado em 8% dos casos. Os pacientes com alteração do nível de consciência tinham acidose mais grave e níveis mais elevados de uréia na admissão. Estas associações entre alteração do nível de consciência com acidose grave e níveis elevados de uréia são semelhantes às demonstradas por Yordam et al. (2005) e Edge et al. (2006b), porém diferentes de outros autores que observaram associação do nível de consciência com osmolalidade mais elevada (SPERLING, 1990; UNGER e FOSTER, 1998). Os pacientes que apresentaram EC e ECSC na

evolução já internaram, com maior frequência, com alteração de consciência tipo irritabilidade e coma.

Depleção moderada e grave foi observada em 90% dos pacientes. Apesar de receberem hidratação conforme a RTCAD, 48% dos pacientes ainda mostravam indícios de depleção na 6.^a hora do tratamento. Isto não foi inesperado, uma vez que a quantidade de volume a ser infundida nas 6 primeiras horas de hidratação não pretende corrigir por completo a desidratação. Na 6.^a hora, uma vez que o paciente encontre-se em melhores condições clínicas, a ingesta hídrica é liberada conforme a sede e solicitação do paciente, buscando uma forma mais fisiológica de completar a hidratação.

A PA foi medida em 80% dos pacientes. Destes, 28% apresentavam hipertensão e apenas 3%, hipotensão. A hipertensão tem sido relacionada às alterações hormonais decorrentes do estresse, comum em pacientes com CAD (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994), e também relacionada ao EC (MUIR et al., 2004).

Ausência de associação entre o número de leucócitos e infecção foi achado semelhante ao relatado por Flood e Chiang (2001) e Glaser e Kupermann (2004).

5.4 TRATAMENTO

5.4.1 Hidratação

Somente 1/3 dos pacientes que receberam ERIV tinham sinal de choque hipovolêmico, embora tivessem depleção mais grave do que os demais. Isto mostra que a decisão do seu uso foi mais à critério da observação clínica do estado de depleção grave, com possibilidade iminente de choque hipovolêmico. Além da presença de choque, outro fator que pode ter influenciado na decisão do uso de ERIV é a demora com que o paciente era encaminhado da sala de emergência à UTI. Nos casos onde o internamento já estava programado, com leito disponível, o paciente permanecia menos tempo na sala de emergência e recebia menos soro fisiológico ou outros líquidos prescritos em atendimento prévio.

Verificou-se maior frequência de uso de ERIV nos pacientes que apresentaram EC e ECSC, do que nos pacientes do grupo com semelhante gravidade de acidose, mas sem complicação neurológica. Na análise multivariada, o uso de ERIV aumentou em 3 vezes o risco de EC e ECSC.

Na mesma época em que Clements et al. (1971) demonstraram que a hidratação em CAD é acompanhada de aumento da pressão intracraniana, Duck e Wyatt (1988) observaram associação entre volume de hidratação superior a 4L/m^2 e ocorrência de EC. Iniciou-se uma fase de grande preocupação com relação à hidratação rápida. Harris, Fiordalisi e Finberg (1988), ao comentarem sobre o estudo de Duck e Wyatt, enfatizam que a ERIV só deve ser prescrita nos casos em que o paciente apresentar choque hipovolêmico. Sugerem, também, que o volume a ser infundido para hidratação deve ser particularizado para cada paciente, e infundido lentamente, para terminar em 48 horas. Isto repercutiu nos anos seguintes, de forma que vários protocolos de tratamento de CAD adotaram o cuidado de só usar expansão inicial em caso de choque hipovolêmico ou instabilidade hemodinâmica (ROBERTS, 1995; GLASER e KUPPERMANN, 2004; HATUN, ÇIZMECIOGLU e TOPRAK, 2005; DUNGER et al., 2004). Mesmo assim, alguns autores continuam a defender o uso desta ERIV em todos os pacientes, embora com o cuidado de descontar este volume da quantia calculada para hidratação (KECSKES, 1993; ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; BRADIN, 2005).

O volume calculado para hidratação também tem sido motivo de controvérsia. O estudo de Duck e Wyatt (1988), amplamente citado em importantes artigos sobre tratamento de CAD (HAMMOND, 1992; KECSKES, 1993; MAHONEY, VLEEK e DelAGUILA, 1999; RUTLEDGE e COUCH, 2000; EDGE, 2000; WHITE, 2000; GLASER, 2001; ROBERT, SLOVER e CHASE, 2001; FELNER e WHITE, 2001; INWARD e CHAMBERS, 2002), até mesmo nos mais recentes (UMPIERREZ e KITABCHI, 2003; BROWN, 2004; GLASER et al., 2004; YORDAM et al., 2005; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006) apresenta dois detalhes que devem ser vistos com cautela. O primeiro é a relação observada entre o volume de líquido infundido e o EC. Foi mostrado que os pacientes com EC receberam com mais frequência volume superior a $4\text{L/m}^2/\text{dia}$, mas sem correlação

com o volume de líquidos prescrito nas primeiras horas, quando geralmente ocorrem as primeiras manifestações neurológicas do EC (LAWRENCE et al., 2005; FLECKMAN, 1993; MUIR et al., 2004; GLASER et al., 2001). A infusão deste volume mais elevado nas 24 horas poderia ser devido ao próprio tratamento do EC, que inclui o uso de manitol, que causa diurese osmótica importante, e até mesmo depleção e hipernatremia, caso o paciente não receba hidratação adicional.

O segundo detalhe importante do estudo de Duck e Wyatt (1988) é que 10% dos pacientes com EC foram tratados com volume inferior a $4\text{L}/\text{m}^2/\text{dia}$, conforme já observado por Hammond, em 1992. Portanto, pode-se até dizer que o volume de hidratação tem alguma relação com a ocorrência de EC, mas com estes dados é difícil estabelecer-se relação de causa e consequência.

Apesar disso, o volume de $4\text{L}/\text{m}^2/\text{dia}$ tem sido citado como parâmetro máximo para hidratação em vários esquemas de hidratação (UMPIERREZ e KITABCHI, 2003, FELNER e WHITE, 2001). Contudo, ao calcular-se o volume de líquido a ser infundido, na prática, vários protocolos extrapolam este patamar (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; SPERLING, 1990; SETIAN, 2003).

A RTCAD preconiza que a hidratação seja realizada em 6 horas, porém, com o volume equivalente a 3 a 6% do peso, e não a 10% do peso, como recomendam outros protocolos (BRADIN, 2005; WHITE, 2000; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006). Este volume de 3 a 6% do peso não pretende ser suficiente para corrigir por completo a depleção, mas sim retirar o paciente do risco de choque e melhorar as condições para a ação da insulina. Isto pode ser observado na análise do estado de hidratação dos pacientes na 6.^a hora, quando 48% dos pacientes ainda tinham algum grau de depleção. A partir daí, o paciente estando em boas condições clínicas e bem acordado, pode ingerir líquidos conforme sua vontade e, assim, terminar a correção da desidratação de maneira mais fisiológica. Segundo a RTCAD, somente os pacientes que ainda mantiverem-se depletados, sonolentos, com persistência da acidose ou comatosos continuam a receber hidratação endovenosa além da 6.^a hora.

O cálculo baseado em 10% do peso não prevê a depleção proporcional ao EEC, que nas crianças maiores, é menor do que nas pré-escolares. Além disto, ao sugerir um volume fixo de 10% do peso, também não prevê uma adequação para os casos onde a depleção é leve, moderada ou grave. A RTCAD prevê estas diferenças ao utilizar o cálculo baseado no EEC e ao adaptar a hidratação, segundo os graus de depleção.

Harris e Fiordalisi (2002) reforçam que é um erro estabelecer que o volume de depleção é sempre 10% do peso quando, na realidade, costuma ser menor. Assim, os pacientes com CAD leve são hidratados em excesso. De maneira mais conservadora ainda, Inward e Chambers (2002) afirmam que, como o rim é capaz de concentrar até quatro vezes o filtrado glomerular, somente o fluido para manutenção já seria suficiente para fornecer volume para repor as perdas sensíveis e insensíveis e, ainda, corrigir a hidratação.

Por outro lado Fleckman (1993) lembra que, nos casos de pacientes com hipernatremia, o que indica um maior grau de depleção, a insulinização e diminuição da glicemia causam um influxo de água do espaço intravascular para dentro das células, podendo resultar em hipotensão ou até choque circulatório se o paciente não for adequadamente hidratado.

Segundo a recomendação da RTCAD, o volume referente à hidratação, somado ao volume necessário para o PNB, totaliza 2,7 a 3,5L/m² em 24 horas, dependendo da gravidade da depleção. Na casuística apresentada, a média do volume total infundido em 24 horas, somando-se os volumes de hidratação, PNB e reposição da diurese excessiva, foi de 3,55 L/m²/24h.

Mais recentemente os protocolos têm sugerido hidratação lenta, isto é, para terminar em 48 horas, com volume calculado em 5 a 7% do peso para depleção leve a moderada e 10% para depleção grave (WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006), ou então volume calculado em 1,5 a 2 vezes o volume de manutenção em 24 horas (DUNGER et al., 2004). Este cálculo, baseado em 1,5 a 2 vezes o volume de manutenção, equivale a 7 a 9,5% do peso ou 2,2 a 3L/m²/24horas em um paciente

de 40kg, porém, em um paciente menor, com 20kg, equivale a 11,2 a 15% do peso ou 2,8 a 3,8L/m².

Outra recomendação, segundo estes protocolos, elaborados em consenso entre a *LWSPE* e a *ESPE*, é de usar solução salina com concentração igual ou superior a 0,45%, pois o uso de solução fisiológica a 0,9% acarretaria em sobrecarga de cloro, predispondo à acidose hiperclorêmica (TAYLOR et al., 2006; DUNGER et al., 2004).

Apesar de haver tantas publicações sobre o risco da hidratação, no tratamento da CAD, nem Rosenbloom (1990), ao analisar retrospectivamente uma casuística de 69 casos de EC, nem Glaser et al. (2001), em seu estudo populacional de 61 casos de EC em 6977 pacientes com CAD, encontraram associação entre o surgimento do EC e volume de hidratação utilizado. O que pode dificultar a análise destes resultados é que os protocolos americanos recomendam um volume fixo de hidratação de 10% do peso, sendo difícil avaliar diferenças de volumes prescritos entre os casos com e sem EC.

Sabe-se que a gravidade da acidose é que confere o maior risco para EC (GLASER et al., 2001), e que alguns pacientes vão à óbito por EC antes mesmo de receberem hidratação (EDGE et al., 2001; FELNER e WHITE, 2001; EDGE, ADAMS e DUNGER, 1999). Portanto, estudos como o de Lawrence (2005), que comparam os pacientes que desenvolvem EC com um grupo de pacientes, com diferentes graus de gravidade de CAD, encontram associação com hidratação, porém, não a indicam como fator de risco independente; lembram que pacientes mais graves necessitam de maior volume de hidratação. Isto mostra a importância da comparação do tratamento dos casos de EC com o tratamento de grupo de pacientes com semelhante gravidade de CAD sem esta complicação.

Brown (2004) realizou uma metanálise de 21 estudos para tentar definir se existe ou não correlação entre o tratamento da CAD e o surgimento do EC. Ele evidenciou que, dos sete estudos que evidenciavam tal associação, três o fazem de maneira teórica, pois não apresentam nenhum caso de EC e, dos outros quatro, somente dois estudos são do tipo caso-controle. Por outro lado, nesta mesma meta-

análise, 13 estudos não implicam o tratamento como causa de EC, sendo que 4 destes são estudos caso-controle. Assim, o autor finaliza citando que a literatura é inconclusiva.

Mahoney, Vleek e DelAguila (1999) e Edge et al. (2006a) observaram que pacientes que desenvolveram EC tiveram maior volume de líquidos infundido nas primeiras 4 horas, mesmo comparando com grupos com semelhante gravidade de acidose. Resultado semelhante foi observado nesta casuística. Quando os casos com complicação neurológica foram comparados a um grupo com gravidade semelhante de acidose, não houve diferença entre os dois grupos com relação ao volume de líquidos infundido nas 6 primeiras horas. Todavia, o grupo com complicação neurológica recebeu ERIV com mais frequência do que os pacientes sem esta complicação e esta medida terapêutica aumentou em 3 vezes o risco de EC/ECSC.

O grupo de pacientes que desenvolveu alteração neurológica recebeu maior volume de líquidos em 24 horas ($3,8 \text{ L/m}^2$ comparado à $3,1 \text{ L/m}^2$ nos pacientes sem complicação). Este fato não necessariamente mostra relação causal entre hidratação e EC ou ECSC uma vez que: 1) os pacientes com esta complicação permaneceram por mais tempo sonolentos e com alteração do nível de consciência, o que dificultou a hidratação por via oral, e 2) o volume de hidratação em 6 horas foi semelhante nos dois grupos, dado este de grande importância, uma vez que, na maioria dos casos, as alterações neurológicas manifestaram-se nas primeiras 10 horas do tratamento.

A diferença de volume infundido foi maior ainda com relação ao volume total no dia, isto é, acrescido da reposição da diurese excessiva. Os pacientes com alteração neurológica receberam $5,0 \text{ L/m}^2$ enquanto os demais receberam $4,1 \text{ L/m}^2$. Esta maior diferença, provavelmente, foi secundária à reposição do grande volume de diurese, devido ao uso do manitol nos pacientes com EC.

A reposição da diurese não tem sido mais recomendada por alguns autores (HARRIS, FIORDALISI e FINBERG, 1988; DUNGER et al., 2004; WOLFSDORF, GLAER e SPERLILNG, 2006). Segundo estes autores, o rim tem capacidade de concentrar a urina e a diurese osmótica tende a ser de curta duração uma vez que o paciente é

insulinizado. Entretanto, verificou-se grande variação no volume de diurese, sendo que em 17% dos casos o volume chegou a 5 vezes o esperado, enquanto que 32% tiveram diurese menor do que o dobro do esperado. Isto mostra uma grande variação do volume de diurese entre os pacientes em tratamento por CAD.

Outro dado importante, também observado, foi que 1/3 dos 98 pacientes, cujo volume de diurese em 6 horas foi maior do que 1000mL, apresentou diurese superior ao volume utilizado para hidratação. Sem reposição de diurese, isto significaria um balanço hídrico negativo após 6 horas de tratamento, o que é um contra-senso em tratamento CAD. A manutenção da glicemia em níveis em torno de 200mg/dL nas primeiras 6 horas, para poder utilizar insulina, mantém diurese osmótica.

5.4.2 Uso de Solução de Bicarbonato de Sódio

Embora vários autores recomendem a administração de BIC somente em acidose severa ou até mesmo nunca o prescrevam, independente do grau de acidose (quadro 4), o DPHC manteve a indicação desta medida terapêutica nos casos de acidose com $BE < -18$, valor este que, na amostra estudada, equivaleu a um HCO_3^- médio de 7,2mEq/L e um pH médio de 7,23.

QUADRO 4 - COMPARAÇÃO DE DADOS DA LITERATURA SOBRE INDICAÇÃO DE USO DE SOLUÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO NO TRATAMENTO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

AUTOR	RECOMENDAÇÃO PARA USO DE BIC
Sperling, 2002 Krishna, 1997 Setian et al., 2003 Kecskes, 1993 Yordam et al., 2005	Se $pH < 7,1$
White, 2000 Kaufman e Halvorson, 1999 Vanelli e Chiarelli, 2003 Zangen e Levitsky, 1996	Se $pH < 7,0$
Fleckman, 1993 Umpierrez e Kitabchi, 2003 Dunger et al., 2004 Wolfsdorf, Glaser e Sperling, 2006	Se $pH < 6,9$
Rosenbloom e Schatz, 1994	Raramente. Somente se houver hipoventilação.
Glaser e Kuppermann, 2004	Se houver instabilidade hemodinâmica

Na casuística aqui apresentada, os pacientes que receberam BIC tinham acidose mais grave e estavam mais depletados. Este fato já era esperado, uma vez que a gravidade da acidose é que determina a indicação do seu uso. Mesmo assim, o tempo de correção da acidose foi semelhante ao dos pacientes que não o receberam. Green et al. (1998) também concluíram que o uso da BIC não mostrou benefício em relação ao tempo de correção da acidose, pelo contrário, os autores relataram maior tempo de internamento no grupo que recebeu BIC. No entanto, no estudo de Green et al. (1998) os pacientes que receberam tal medida terapêutica tinham idade menor, acidose mais grave e maior frequência de complicações e co-morbidades associadas a CAD, fatores estes que potencialmente influenciam no tempo de internamento.

Okuda et al. (1996) observaram atraso de 6 horas na correção da acidose nos pacientes que receberam BIC. Entretanto os pacientes que receberam este tratamento também tinham acidose mais grave do que os que não receberam ($6,98 \pm 0,07$ versus $7,27 \pm 0,12$, $p < 0,05$), dificultando a interpretação dos resultados. Segundo os autores, esta persistência da acidose deve-se ao efeito direto da BIC no fígado promovendo aumento da cetogênese. Nos pacientes com CAD, os autores demonstraram que a administração de BIC provocou aumento dos níveis séricos de AAC nas primeiras 3 horas de tratamento. Entretanto, é preciso lembrar que na CAD o aumento dos corpos cetônicos deve-se principalmente ao β -OHB, cuja proporção chega a 20:1 em relação ao AAC (FLECKMAN, 1993). Durante o tratamento, o β -OHB é metabolizado em AAC causando aumento dos níveis deste corpo cetônico (WALLACE e MATTHEWS, 2004). Talvez isto possa explicar o aumento transitório do AAC observado nos pacientes que receberam BIC e que, na verdade, tinham acidose significativamente mais grave do que o outro grupo.

O uso de BIC no tratamento da CAD não tem o objetivo de corrigir a acidose nem de diminuir o tempo para correção da acidose metabólica. Esta se dá pela insulinização com suficiente oferta de glicose acompanhada da hidratação. O BIC tem o objetivo de ajudar a tirar o paciente da situação de acidose grave, quando

está exposto a vários efeitos negativos deste distúrbio metabólico como: diminuição do volume respiratório por minuto, aumento da resistência insulínica, hipotensão e risco de choque circulatório devido à diminuição do tônus vascular periférico e disfunção miocárdica.

É no grupo de pacientes com acidose grave que o uso de BIC permanece controverso. Viallon et al. (1999) demonstraram não haver diferença na evolução clínica e nem no tempo de normalização dos parâmetros bioquímicos em pacientes com acidose grave (pH entre 6,83 e 7,08) com ou sem o uso de BIC.

Outra questão relacionada ao uso de BIC é a possibilidade deste estar envolvida na fisiopatologia do EC. Segundo Carlotti, Bohn e Halperin (2003) a BIC, ao diminuir a concentração extracelular de íons hidrogênio, promoveria incremento da entrada de sódio nas células por meio da bomba de Na^+/H^+ . Este influxo de sódio para dentro dos neurônios causaria edema celular. Porém, assim como foi observado nesta casuística, outros estudos de casos de EC demonstram que o uso de BIC não é fator de risco para esta complicação (KRANE et al., 1985; ROSENBLOOM, 1990; EDGE et al., 2006a).

Ao contrário destas evidências, Glaser et al. (2001), ao avaliarem 61 casos de EC, demonstraram que o tratamento com BIC foi associado à ocorrência desta complicação. Entretanto, o grupo considerado controle foi emparelhado pelo pH, que é um parâmetro menos sensível para analisar gravidade da acidose. Neste estudo, a análise do HCO_3^- da gasometria da admissão evidenciou que os pacientes que receberam BIC tinham acidose mais grave do que os que não receberam BIC ($5,9 \pm 2,7$ versus $6,5 \pm 2,9$ mmol/L, $p < 0,001$). Este dado pode interferir na análise do uso de BIC como fator de risco para EC, uma vez que esta complicação ocorre em pacientes com acidose mais grave. Dunger e Edge (2001), ao comentarem sobre o estudo de Glaser et al. (2001), acrescentam que mesmo o BIC tendo sido utilizado cada vez menos nos últimos 10 anos, não houve diminuição da frequência de EC. De fato Robert, Slover e Chase (2001) descreveram 11 casos de EC, todos com acidose grave (pH < 7,08), sendo que somente 4 foram tratados com BIC. Isto reforça a idéia

de que é difícil atribuir alguma causalidade entre o BIC e o desenvolvimento do EC. O que precisa ser esclarecido é se realmente existe benefício desta modalidade terapêutica na acidose grave. Para isso é necessário realizar estudos com grupo controle emparelhado para vários parâmetros clínicos relevantes, como idade do paciente e gravidade da acidose, definida pelo valor do HCO_3^- e não pelo pH.

De acordo com a avaliação desta casuística e pela análise da literatura, o parâmetro de $\text{BE} < -18$ como divisor para uso ou não de BIC precisa ser revisto, pois, provavelmente, o BIC foi utilizado em situações em que não havia indicação. Embora nos pacientes com $\text{pH} > 7,10$ não se possa relacionar o uso da BIC com EC, pela reavaliação da literatura o $\text{pH} < 7,10$ ou $\text{HCO}_3^- < 5\text{mEq/L}$ poderia-se considerar como parâmetros mais adequados para sua indicação.

5.4.3 Insulinização e Oferta de Glicose

Cinquenta e três por cento dos pacientes tiveram acidose metabólica corrigida em 6 horas. Comparados aos demais pacientes, além de apresentarem acidose menos grave na admissão, eles foram melhor insulinizados nas 6 primeiras horas. Dois parâmetros relativos ao tratamento apresentaram associação com esta evolução satisfatória: 1) maior frequência de realização de dose de "ataque" de insulina e 2) menor glicemia na 6.^a hora, apesar do maior fornecimento de glicose nas seis primeiras horas do tratamento.

Apesar da dose de insulina utilizada nas 6 primeiras horas ter sido semelhante nos dois grupos, a menor média de glicemia na 6.^a hora nos pacientes com acidose corrigida até a 6.^a hora, indica maior ação de insulina, talvez em decorrência da ação da dose de "ataque" prescrita no início da insulinização. Conforme já descrito por Edge (1996), uma das causas mais comuns de persistência da acidose é a demora para insulinização adequada.

Dos 295 pacientes, que na admissão apresentavam $\text{HCO}_3^- < \text{ou igual a } 10\text{mEq/L}$, 53% tiveram a acidose corrigida em 6 horas. Dos pacientes cujo HCO_3^- era

< 5mEq/L esta proporção foi de 43%. O estudo de Linares, Schunk e Lindsay (1996) mostrou uma taxa de correção de apenas 21% nos pacientes com $\text{HCO}_3^- < 10\text{mEq/L}$, bastante inferior à casuística aqui apresentada.

O tempo médio necessário para correção da CAD foi de 11 horas, quando avaliado o grupo total de pacientes. Felner e White (2001) descrevem, no protocolo anterior a 1997, uma média de tempo para correção da CAD de 16,7 horas e em protocolo mais recente, 12,6 horas. A comparação da presente casuística com estes trabalhos, também mostra uma evolução satisfatória da CAD.

A RTCAD recomenda a via intramuscular para insulinização na CAD. O tempo médio de correção da acidose foi de $11,0 \pm 7,5$ horas, pouco menor do que descrevem Felner e White (2001), com infusão endovenosa contínua de insulina em 12 a 16 horas. Butkiewicz et al. (1995) demonstraram eficácia semelhante das duas vias de administração de insulina, intramuscular e endovenosa, em corrigir a acidose, tendo relatado apenas o inconveniente de maior frequência de hipoglicemia nos pacientes tratados com insulina via intramuscular, 2,6% *versus* 0,3%, por via endovenosa.

A frequência de hipoglicemia nos internamentos avaliados foi de 7,9% (26 pacientes), porém somente em 8 casos (2,4%) ela ocorreu durante a fase de correção da acidose, isto é, durante o uso da insulina intramuscular, pois nos demais casos ocorreu já na fase de manutenção, com uso de insulina via subcutânea. Destes 8 internamentos, 4 eram de pacientes com CAD de repetição que referiram ter aplicado insulina antes de vir ao hospital; esta conduta poderia ter colaborado para o advento da hipoglicemia.

Mesmo com o uso de insulina intramuscular, o tempo médio de internamento foi de 4,8 dias, o que é satisfatório, comparado com outros estudos que mostram uma variação de tempo de internamento de 3,3 a 4,6 dias (LEVETAN et al., 1999) e de 5,6 a 8,2 dias (LINDA e KENNETH, 2000).

Ainda com relação à insulinização, alguns autores sugerem atrasar em 1 a 2 horas o início da insulinização para evitar rápida diminuição da glicemia (ROSEMBLOOM

e SHATZ, 1994; VANELLI e CHIARELLI, 2003; SETIAN et al., 2003), e também para evitar o risco de EC devido ao possível papel da insulina na ativação da bomba Na^+/H^+ (CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003; EDGE, 2000). Não obstante, autores como Harris e Fiordalisi (2002) sugerem iniciar insulinização o mais breve possível. Segundo eles, atrasar o início da insulinização aumenta e prolonga a cetoacidemia, extendendo o período no qual o paciente fica exposto a complicações neurológicas. Verificou-se que os 53% de pacientes que receberam dose de "ataque" de insulina não tiveram maior incidência de EC ou ECSC, ao contrário, apresentaram uma taxa de correção mais rápida da acidose. Já o estudo de Edge et al. (2006a), ao comparar 43 casos de EC a um grupo controle com grau de acidose semelhante, evidenciou que a administração de insulina na primeira hora de tratamento foi associada a um maior risco de EC.

Deve-se ter cuidado com a utilização de dose de ataque de insulina nos pacientes que possivelmente já receberam insulina antes da admissão, como é o caso de pacientes que vêm transferidos de unidades de atendimento de emergência ou de hospitais primários e nos pacientes com CAD de repetição. Oito pacientes tiveram a acidose corrigida sem ter recebido nenhuma dose de insulina. Destes 8, 2 vieram transferidos de outro hospital e 6 eram pacientes com CAD de repetição. Mesmo sem terem recebido insulina após o internamento, estes pacientes com CAD de repetição necessitaram de alta taxa de infusão de glicose nas primeiras horas para evitar a hipoglicemia, sugerindo que receberam insulina antes do internamento, embora somente em 3 casos havia registro de uso prévio de insulina. Nos outros 3 casos, provavelmente este dado foi negado pelo paciente ou família. O uso de dose de ataque em paciente que já recebeu dose de insulina antes do internamento aumenta o risco de hipoglicemia, portanto, esta informação deve ser sempre investigada.

A orientação de iniciar PNB contendo glicose, juntamente com a insulinização, segundo a RTCAD, é diferente da maioria dos esquemas de tratamento propostos. Habitualmente é preconizado iniciar a hidratação com soro fisiológico e insulina, enquanto a glicemia é gradualmente reduzida. A infusão de glicose só é instituída

quando a glicemia atinge valores entre 250 (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994; VANELLI e CHIARELLI, 2003; UMPIERREZ e KITABCHI, 2003) e 300mg/dL (KRISHNA, 1997; WOLFSDORF, GLASER e SPERLING, 2006).

O fornecimento de glicose mais precoce teria dois benefícios:

1. Impedir a rápida diminuição da glicemia que acarreta diminuição brusca de osmolalidade. Esta diminuição tem sido descrita como fator de risco para EC (KECSKES, 1993; CARLOTTI, BOHN e HALPERIN, 2003);
2. Permitir melhor insulinização, principalmente nos casos em que a glicemia da admissão não é tão elevada e, assim, reverter a cetogênese, causa da acidose.

Yordam et al. (2005) também descrevem um protocolo de tratamento de CAD utilizando glicose desde o início da hidratação, embora com concentração de 2,5%, menor do que a preconizada pelo DPHC que recomenda, no mínimo, 5%. Os autores concluem o estudo supondo que tal solução, cuja osmolalidade era de 280mOsm/kg, maior do que as soluções de NaCl 0,45% utilizadas para continuar a hidratação após o expansão inicial, protegeu os pacientes estudados da ocorrência de EC. Entretanto, este estudo foi conduzido com somente 96 pacientes com CAD, sendo insuficiente para assegurar que tal medida terapêutica é eficaz em prevenir EC, uma complicação cuja incidência tem sido relatada em torno de 1 a 2% (GLASER et al., 2001; EDGE et al., 2001).

A implicação da diminuição brusca da osmolalidade plasmática na fisiopatologia do EC motivou a análise da osmolalidade do PNB com diferentes concentrações de glicose utilizadas pelo DPHC. Na solução com concentração mínima de glicose (5%) a osmolalidade é de 377mOsm/kg enquanto na solução com concentração máxima de glicose (10%) é de 601mOsm/kg, portanto, mais que o dobro do que a utilizada por Yordam et al. (2005). Entretanto, mesmo com a utilização de soluções contendo maior osmolalidade não se observa redução na incidência de EC.

A observação de incidência semelhante de EC em pacientes tratados sob protocolos que utilizam diferentes tipos soluções de hidratação já havia sido apontada

por Edge et al. (2001). Eles compararam protocolos do Reino Unido, que preconizam hidratação com solução colóide, com os protocolos americanos que utilizam solução salina hipotônica, sem encontrar diferença na frequência de EC.

O que os estudos retrospectivos de casos de EC têm mostrado é que o maior fator de risco para complicação neurológica é a gravidade da acidose, uma condição prévia ao tratamento instituído (GLASER et al., 2001; MAHONEY, VLEEK e DeLAGUILA, 1999; LAWRENCE et al., 2005).

5.4.4 Reposição de Potássio

Apesar da RTCAD orientar reposição de potássio superior à utilizada em PNB, observou-se uma alta frequência de hipopotassemia, tendo ocorrido em 42,8% dos internamentos, ainda que sem repercussões clínicas. Os pacientes com acidose mais grave foram os que tiveram mais hipopotassemia. Isso é esperado, uma vez que a administração de insulina leva à correção da acidose e diminuição da glicemia, e causa influxo do potássio sérico para dentro das células.

Segundo a RTCAD a administração de potássio varia de 2 a 8mEq/kcal/dia de acordo com o potássio da admissão. Nos pacientes desta amostra, a média de infusão de potássio nas 6 primeiras horas foi de 4,4mEq/kcal/dia. Apenas 15% recebeu menos do que 4mEq/kcal/dia e uma minoria recebeu mais do que 6mEq/kcal/dia.

Segundo o protocolo de CAD mostrado por Krishna (1997), a indicação de maior oferta de potássio também é baseada na menor calemia da admissão, sem levar em consideração a gravidade da acidose. White (2000) e Vanelli e Chiarelli (2003) recomendam reposição de potássio segundo os mesmos critérios de Krishna (1997), tão logo seja observada diurese e não havendo hipercalemia $> 5,5\text{mEq/L}$. A dose recomendada é de 0,1 a 0,2mEq/kg/hora. Em um paciente fictício de 30kg, a dose de potássio a ser administrada em 6 horas seria entre 18 a 36mEq, maior do que seria segundo a RTCAD, de 8,5 a 34mEq.

Os resultados mostrados sugerem que, em caso de acidose grave, a reposição de potássio mais intensa talvez fosse benéfica para prevenir a ocorrência de hipopotassemia.

5.5 FATORES DE RISCO PARA EDEMA CEREBRAL

A realização de ressonância magnética de difusão e perfusão em pacientes com CAD mostrou que, nos pacientes com imagem sugestiva de EC, ocorre aumento da perfusão cerebral com maior difusão de água e expansão do espaço extracelular relativo ao intracelular. Isto indica edema vasogênico, cujo mecanismo seria lesão do micro-endotélio cerebral e conseqüente aumento da permeabilidade vascular (GLASER et al., 2004; FIGUEROA et al., 2005).

Já a ressonância magnética de espectroscopia evidenciou aumento dos níveis de taurina e mioinositol no cérebro. Estes dados são consistentes com a teoria citotóxica do edema cerebral, pois mostram o acúmulo de moléculas osmoticamente ativas como mecanismo de resposta homeostática do cérebro secundária à hiperglicemia prolongada (CAMERON et al., 2005).

Por meio destes resultados é possível conciliar os dois mecanismos de EC, o osmótico e o vasogênico (LEVITSKY, 2004). Provavelmente, a situação inicial, comum no SNC de pacientes com CAD grave, seja a alteração da BHE, com conseqüente edema vasogênico. Isto causaria EC, ainda subclínico. O acúmulo intracelular de moléculas osmoticamente ativas, taurina e mionositol, propiciaria o edema osmótico no momento da hidratação, onde ocorre rápida diminuição da osmolalidade plasmática. Isto funcionaria como segundo insulto, contribuindo para a evolução para EC clinicamente estabelecido. Sperling (2006) conclui que, quanto mais grave e prolongada a CAD, mais importante será a alteração da BHE e maior será o acúmulo intracelular de substâncias osmoticamente ativas. A rápida hidratação e o uso de soluções hipotônicas causariam um gradiente osmótico que, devido à quebra da BHE levaria ao acúmulo de líquido e EC. Segundo ele "...estes dados sugerem que existe

no EC um *continuum* clinicamente relevante, com alterações neurológicas sutis até manifestações neurológicas graves com seqüelas devastadoras."

Esta idéia explica alguns achados encontrados nos pacientes com EC/ECSC como:

- Maior tempo de vômitos e taquipnéia antes do internamento, níveis mais elevados de glicemia e osmolalidade e acidose mais grave na admissão, sugerindo CAD mais prolongada. Estes dados estariam favorecendo a alteração da BHE e, portanto, o primeiro insulto;
- Maior frequência do uso de ERIV com SSI e elevação significativa do risco de EC/ECSC com o uso de ERIV, o qual estaria agindo como segundo insulto.

O fato de somente 52% dos pacientes que desenvolveram EC/ECSC terem recebido ERIV vai de acordo com a idéia de que a hidratação rápida não é o único fator etiológico para esta complicação, mas sim, um agente facilitador, que estaria atuando numa situação preestabelecida pela gravidade da acidose e magnitude dos distúrbios metabólicos.

Este raciocínio esclarece de maneira satisfatória os casos de pacientes que vão a óbito antes mesmo da hidratação. Provavelmente, nestes pacientes, o edema vasogênico inicial, associado a um quadro de acidose extremamente grave, com $p\text{CO}_2$ muito baixa e conseqüente vasoconstrição e hipóxia cerebral, sejam suficientes para levar ao edema cerebral manifesto antes mesmo do segundo insulto ocorrer, ou seja, antes da hidratação.

Outra teoria para explicar estes óbitos antes do tratamento seria que a hiperventilação na CAD, que reflete a tentativa de manter a $p\text{CO}_2$ extremamente baixa, é um mecanismo de defesa cerebral para evitar a vasodilatação com conseqüente hiperemia e edema. Nos casos de acidose muito grave o comprometimento neurológico severo e o advento da exaustão respiratória poderiam levar à incapacidade de

manter a $p\text{CO}_2$ baixa o suficiente. Como consequência, ocorreria vasodilatação com aumento do fluxo cerebral e edema (TASKER, LUTMAN e PETERS, 2005).

Dos exames da admissão, o maior fator de risco encontrado para EC/ECSC foi o baixo nível de HCO_3^- sérico, com maior probabilidade de complicação neurológica com valores inferiores a 4mEq/L. A associação com níveis de HCO_3^- foi semelhante à encontrada no estudo canadense de 21 casos de EC (LAWRENCE et al., 2005), porém, diferente do estudo americano de 61 casos de EC em 6977 CAD (GLASER et al., 2001), no qual a maior associação foi com baixos níveis de $p\text{CO}_2$ e níveis mais elevados de uréia. Resultados semelhantes ao de Glaser et al. em 2001 já haviam sido publicados por Mahoney, Vleek e DelAguila (1999), porém, com menor número de casos. No estudo do Reino Unido, Edge et al. (2006b), ao avaliarem 43 casos de EC em 2940 episódios de CAD, observaram associação de EC com maior gravidade da acidose assim como uréia e potássio mais elevados na admissão. Eles não encontraram associação com glicemia nem osmolalidade.

Além da gravidade da acidose, nos pacientes com EC/ECSC observou-se menor média de idade, com maior risco, quando a idade era inferior a 4 anos. O achado de menor idade foi compatível com o estudo de Glaser et al. (2001), porém diferente do publicado por Edge et al. (2001) que não verificou tal associação.

Ao contrário dos estudos de Glaser et al. (2001) e de Lawrence et al. (2005), não se verificou associação entre EC/ECSC e valores de uréia da admissão, nem com menor elevação dos valores de sódio e sódio corrigido.

Vômitos durante o internamento também foi um achado infrequente, tendo ocorrido em 3 pacientes, 2 apresentaram ECSC e 1 foi à óbito por EC. Portanto, a presença de vômitos, em paciente que já está recebendo tratamento para CAD, onde é esperado que esteja ocorrendo melhora dos distúrbios metabólicos, sugere complicação neurológica.

A hipertensão arterial (HA) mostrou ser um dado relevante na análise das complicações neurológicas. Dos 72 pacientes que internaram com hipertensão, 14% deles desenvolveram EC ou ECSC. Sabe-se que hipertensão na CAD está relacionada

às alterações hormonais do estresse (ROSENBLOOM e SHATZ, 1994), porém, ela também pode ser um sinal de complicação neurológica, por ser uma das manifestações de aumento da pressão intracraniana (PIC), tanto que é um dos critérios menores para diagnóstico clínico de EC (MUIR et al., 2004). Estudos de casos de EC, na literatura, também confirmam esta associação (ver quadro 5).

QUADRO 5 - RELATOS DA LITERATURA DE CASOS DE EDEMA CEREBRAL EM CAD ASSOCIADO A HIPERTENSÃO ARTERIAL

AUTORES	NÚMERO DE CASOS DE EC
McAloon, Carson e Crean, 1990	1 com HA na 16ª hora
Roberts, Slover e Chase, 2001	10, sendo que 6 tiveram HA na admissão
Straachan et al., 2003	3, sendo que 2 tiveram HA na admissão
Hatun, Çizmecioglu e Toprak 2005	1 com HA na admissão

A comparação da gasometria dos pacientes com e sem HA não mostrou diferença da gravidade da acidose, segundo os parâmetros de pH e HCO_3^- , porém, nos pacientes com HA verificou-se menor medida da $p\text{CO}_2$. Este achado poderia indicar aumento da PIC e, portanto, EC, ainda subclínico. A HE poderia estar determinando a associação de alcalose respiratória à acidose metabólica, evitando diminuição mais acentuada do pH.

Oito pacientes desenvolveram EC. Destes 8, os 5 que apresentaram irregularidade ou parada respiratória (evento respiratório) foram à óbito. Os outros três, que foram tratados precocemente, isto é, antes do evento respiratório, evoluíram bem, sem seqüelas neurológicas. A constante monitorização clínica do estado neurológico dos pacientes com CAD grave possibilitou adoção de medidas precoces para tratamento do EC, e isto foi fundamental na evolução clínica dos casos de EC.

A parada respiratória define o prognóstico dos casos de EC, obrigando que a decisão de usar manitol, ou mesmo entubar o paciente, seja tomada frente a um quadro clínico, às vezes não bem definido, pois muitos pacientes não apresentam alteração neurológica significativa antes da parada respiratória (EDGE, 2000).

Guardadas as limitações de um estudo retrospectivo, a análise da evolução neurológica dos 5 pacientes que foram a óbito mostra grande variação do tempo

decorrido entre as primeiras manifestações neurológicas e o evento respiratório. O caso 1 já internou em coma e com padrão respiratório irregular. Nos outros 4 casos, o nível de alteração da consciência foi irritabilidade alternada com sonolência, observado já na admissão ou na evolução. O tempo entre a manifestação desta alteração da consciência e o evento respiratório foi de 1 hora (caso 3), 3 horas (caso 4), 11 horas (caso 5) e 18 horas (caso 2). Esta alteração de nível de consciência não foi comum nos pacientes com CAD, tendo sido observada em apenas 5 (1,7%) casos sem complicação neurológica. Isto mostra o importante significado que tem o exame neurológico cuidadoso do paciente com CAD.

Muir et al. em 2004, realizaram análise retrospectiva de 26 casos de EC comparados à 69 casos de CAD sem complicação neurológica, chamados controles, que possibilitou a elaboração de critérios clínicos para definir-se EC:

- a) *Critérios diagnósticos*, que seriam achados sugestivos de herniação do SNC (coma, convulsão, paralisia de par craniano ou parada respiratória) e que não necessitam de mais evidências clínicas para que sejam adotadas medidas terapêuticas;
- b) *Critérios maiores*: achados clínicos freqüentemente observados nos pacientes com EC e raros nos controles como: alteração ou flutuação do nível de consciência; diminuição persistente da freqüência cardíaca em mais de 20 batimentos por minuto não atribuível à melhora da depleção intravascular nem ao sono.
- c) *Critérios menores*, mais freqüentes nos casos de EC do que nos controles como: vômitos, cefaléia, letargia, PA diastólica maior do que 90mmHg e idade inferior a 5 anos.

Segundo os autores, a utilização de 1 critério diagnóstico ou 2 critérios maiores ou 1 critério maior mais 2 menores definiu o diagnóstico de EC, com 96% de especificidade e 92% de sensibilidade. Ele observou que sinais neurológicos anormais são comuns em pacientes com CAD e nem sempre demandam tratamento como

sendo EC. Contudo, é importante o acompanhamento à beira do leito para identificar outros sinais que atinjam os critérios para o diagnóstico definitivo.

Neste mesmo estudo, a média de tempo entre os sinais neurológicos e os sinais de herniação do SNC foi de 3 horas, mas a variação foi de 0 a 11 horas, ampla como a observada nesta casuística. Rosenbloom em 1990, já havia demonstrado, na sua revisão retrospectiva de 69 casos de EC, que em 50% dos casos houve um período premonitório, onde sinais como cefaléia, incontinência urinária, alterações do nível de consciência ou de comportamento, alterações pupilares, elevação da PA, bradicardia e alteração da regulação térmica poderiam ter levado à suspeita do diagnóstico de EC.

Dos 8 casos de EC, em 3 foi possível realizar tomografia de crânio; 2 destes pacientes apresentava tomografia normal. Este dado serve de alerta de que os parâmetros clínicos podem preceder as alterações de imagem.

O tratamento de 7 dos 8 casos de EC foi entubação com suporte ventilatório. O único paciente que não foi intubado foi um que, apesar da acidose grave, apresentava somente sonolência e anisocoria na 7.^a hora, momento este em que foi optado por administrar-se manitol. Ele apresentou melhora clínica em seguida tendo se recuperado bem. Dos 7 pacientes que foram entubados, a sobrevida teve associação direta com o momento da entubação: os 5 casos que foram entubados após apresentarem evento respiratório foram a óbito, os outros dois, que foram entubados enquanto só apresentavam alteração do nível de consciência, do tipo agitação com sonolência, evoluíram bem e sem seqüelas.

Em uma recente revisão sobre sobrevida de pacientes com EC por CAD, foi mostrado que a maioria dos pacientes que sobrevive à esta complicação neurológica, são os tratados precocemente com administração de manitol via endovenosa e entubação com hiperventilação (EDGE, 2000). Esta mesma autora, no estudo retrospectivo de 34 casos de EC, observou que 29% dos casos apresentaram parada respiratória. Destes, todos morreram ou ficaram com seqüela neurológica grave (EDGE et al., 2001). Rosenbloom (1990), após revisão de 69 casos de EC, conclui que a

maioria dos pacientes tinha apresentado um período de alterações neurológicas suficiente para indicar a administração de manitol para reduzir o edema e, se necessário, entubação com hiperventilação.

Harris e Fiordalisi (2002) relatam baixos índices de morbidade e mortalidade em seus pacientes com CAD, porém, comentam que têm sido criticadas pela alta incidência de administração de manitol. Citam que, talvez, nem todos os pacientes tratados tivessem aumento da PIC e atribui a boa evolução dos pacientes à hidratação com menor volume de líquidos, somada ao uso do manitol antes da parada respiratória. Vanelli e Chiarelli (2003), em sua publicação sobre tratamento de CAD, sugerem que, se o paciente não melhora o nível de consciência à medida que recebe o tratamento adequado, deve-se suspeitar de EC e já deve ser administrado manitol ou solução salina hipertônica. Reforçam que não se pode esperar para fazer o diagnóstico de EC somente quando o paciente apresentar alteração neurológica grave. No início do EC as alterações podem ser sutis e não facilmente reconhecíveis.

O consenso para tratamento de CAD, elaborado por membros das sociedades americana e europeia de endocrinologia pediátrica, recomenda que o tratamento para EC seja iniciado tão logo se suspeite desta complicação (DUNGER et al., 2004). O consenso afirma, baseado em estudos retrospectivos, que não existe relato de efeito negativo do uso do manitol, e que o atraso da administração implica em menor eficácia.

O consenso não define critérios para entubação, mas levanta o questionamento em torno da hiperventilação, ao citar que esta conduta tem sido relacionada com pior prognóstico de edema cerebral. Em 2002 havia sido publicado pela *Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of American Academy of Pediatrics* um artigo sobre fatores associados ao mau prognóstico em crianças com EC relacionado à CAD (MARCIN et al., 2002). Os autores mostraram que entubação com hiperventilação para manter $p\text{CO}_2 < 22\text{mmHg}$ é relacionada a um pior prognóstico do EC, comparado à entubação sem hiperventilação. A hiperventilação levaria a vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, contribuindo para

hipóxia, o que potencializaria ou exacerbaria a lesão cerebral já existente (MARCIN et al., 2002).

Entretanto, estudos europeus continuam registrando boa evolução em pacientes submetidos à hiperventilação, e portanto, alguns grupos mantêm esta conduta (VANELLI e CHIARELLI, 2003; EDGE et al., 2001; STRACHAN et al., 2003). Tasker, Lutman e Peters (2005) justificam esta medida terapêutica ao mostrarem uma ampla revisão dos mecanismos fisiológicos do SNC envolvidos na manutenção do equilíbrio ácido-básico do líquido. Eles mostram que no líquido existem mecanismos que visam manter o pH constante mesmo com alterações do pH do sangue periférico. Em situação normal, a BHE é impermeável aos íons H^+ e ao HCO_3^- , mas permite livre passagem do CO_2 . Um aumento da pCO_2 no sangue, e consequentemente no líquido, causaria diminuição do pH no SNC, com consequente vasodilatação e hiperfluxo cerebral. Entretanto, mesmo na acidose metabólica, o pH do líquido é mantido estável, graças à hiperventilação espontânea que mantém a pCO_2 baixa. A demanda metabólica para atingir o estado de hipocapnia profunda tem papel central na descompensação clínica. À medida que a gravidade da CAD progride advém exaustão com incapacidade de manter hiperventilação para compensar os níveis progressivamente menores do pH sérico. O aumento da pCO_2 no sangue e no líquido leva ao risco iminente de descompensação quando o HCO_3^- do líquido diminui, mesmo que pouco. Neste caso, o pH do líquido diminui enquanto a pCO_2 ainda é mantida baixa no limite do possível. A entubação com suporte ventilatório pode ser uma conduta que salva os pacientes que estão em estado de exaustão. Porém, o aumento do espaço morto, pela entubação, e mais a hipoventilação, podem não propiciar a manutenção da pCO_2 baixa suficiente. Com isso, ocorre diminuição do pH do líquido e vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo cerebral e edema. Estes autores sugerem que o EC na CAD ocorre devido a mecanismos vasogênicos com aumento de fluxo sanguíneo cerebral, conforme já havia sido demonstrado por meio de RM de difusão e perfusão nestes pacientes (GLASER et al., 2004). Portanto, recomendam hiperventilação para manter a pCO_2 menor do que 13mmHg e, assim, evitar hiperemia e edema cerebral.

Desta forma, a literatura permanece inconclusiva quanto à indicação de hiperventilação e qual o valor da $p\text{CO}_2$ ideal para o paciente em suporte ventilatório. Contudo não há dúvidas quanto aos benefícios da intubação com suporte ventilatório, antes da parada respiratória, tão logo haja suspeita de EC.

5.6 EDEMA CEREBRAL SUBCLÍNICO

Foram observados 21 casos de ECSC e 8 casos de EC. Krane et al. (1985) e mais recentemente Glaser et al. (2006) demonstraram que mais da metade dos pacientes com CAD, apresentam alterações de imagem do SNC características de EC, mesmo que não haja manifestação clínica típica de HIC.

Inward e Chambers (2002) levantam um questionamento importante: se ECSC é tão freqüente, por que somente uma minoria evolui para EC? Na comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre os 8 pacientes com EC e os 21 com ECSC verificou-se que os pacientes com EC tinham acidose mais grave na admissão. Não houve diferença da média de idade, no volume de diurese em 6 horas nem no volume de líquido infundido por m^2 em 24 horas, mesmo quando avaliado junto o volume infundido para reposição de diurese. Estes dados mostram que a gravidade da acidose é fator de maior relevância para o desenvolvimento de EC.

A grande importância em reconhecer este grupo de pacientes deve-se à possibilidade de antecipar o tratamento do EC com administração de manitol e instituição de suporte ventilatório antes que o paciente apresente parada respiratória.

Todos os 21 pacientes identificados como tendo ECSC evoluíram bem sem ter recebido tratamento específico para HIC. Isto mostra que nem todos os pacientes necessitam ser colocados em suporte ventilatório. Por outro lado os 5 pacientes que foram à óbito, poderiam ter se beneficiado com esta medida terapêutica logo que apresentaram as primeiras manifestações de HIC como: irritabilidade, PA elevada, bradicardia e vômitos.

Com esta análise podemos concluir que quanto maior o rigor de critérios adotados para diagnóstico de EC, maior a certeza de somente intubar o paciente com

HIC grave, risco de herniação cerebral e parada respiratória. Contudo, nos pacientes que apresentam rápida evolução do EC, a espera pelos critérios inequívocos de HIC pode atrasar o tratamento, como ocorreu nos 5 pacientes que foram a óbito.

Com base nos resultados apresentados e na revisão da literatura, sugere-se que o nível de HCO_3^- inferior a 4mEq/L, na gasometria de admissão, seja considerado como fator de risco para EC e que neste paciente, preferencialmente internado na UTIP, um rigoroso e freqüente exame físico neurológico deva ser realizado para tentar identificar os critérios clínicos para diagnóstico de EC, segundo Muir et al. (2004). A associação do fator de risco inicial ($\text{HCO}_3^- < 4\text{mEq/L}$), que determina a gravidade da acidose, mais o achado os critérios clínicos de EC, indicam a necessidade de se adotar as medidas terapêuticas específicas para esta complicação.

5.7 DIFERENÇA DA $p\text{CO}_2$ NO EC E ECSC

Em 1999, Mahoney, Vleek e DelAguila descreveram uma casuística de pacientes com CAD que desenvolveram EC. Estes pacientes, comparados aos demais, apresentavam, além de menor pH e HCO_3^- , $p\text{CO}_2$ muito mais baixa (11,9 *versus* 21mmHg), sendo sugerido pelos autores que a hipocapnia levava a vasoconstrição e hipóxia cerebral. Em 2000, Muir, ao comentar sobre esta publicação em uma revisão sobre o assunto, mencionou que havia discrepâncias entre os valores de pH, HCO_3^- e $p\text{CO}_2$ nas gasometrias analisadas. Ele termina comentando que qualquer conclusão relativa ao papel da $p\text{CO}_2$ nos casos de EC merece cautela.

Entretanto, um ano depois, no estudo populacional de Glaser et al. (2001) no qual identificaram 61 casos de EC em 6.900 casos de CAD, os autores chegaram ao mesmo resultado de Mahoney, Vleek e DelAguila (1999), reforçando a associação entre EC e valores mais baixos de $p\text{CO}_2$. Recentemente, Glaser et al. (2006) também mostraram que os pacientes em tratamento para CAD, que desenvolvem alterações de imagem na ressonância magnética sugestivas de EC, têm menor medida de $p\text{CO}_2$ na gasometria da admissão. Estes dados juntos, somados ao conhecimento de que

alguns pacientes já apresentam EC na admissão (EDGE et al., 2001; ROSENBLOOM, 1990), poderiam sugerir que, na verdade, a estreita associação do EC com baixos valores de $p\text{CO}_2$ fosse consequência da hiperventilação, comum na HIC.

Um dado apresentado nesta casuística, que reforça esta teoria, é o achado de menor $p\text{CO}_2$ nos pacientes que internam com PA elevada, mesmo tendo gravidade semelhante da acidose. Nestes casos, tanto a hipertensão quanto a hipocapnia mais acentuada do que no grupo geral, poderiam estar sugerindo a presença de EC, ainda subclínico.

Para avaliar a possibilidade desta teoria estar correta, utilizou-se a fórmula de Albert et al. (1967) para detectar a presença de alcalose respiratória associada à CAD. Aplicou-se esta fórmula em todas as gasometrias dos casos de CAD. O resultado desta análise mostrou que nos pacientes com EC a média da diferença da $p\text{CO}_2$ (esperada-encontrada) foi superior a 2mmHg, indicando HE, desproporcional à acidose.

Nos pacientes com EC e ECSC a diferença da $p\text{CO}_2$ foi de 1,65mmHg, significativamente maior do que 0,5mmHg, encontrada nos demais pacientes sem alteração neurológica. Neste grupo, sem alterações neurológicas, a $p\text{CO}_2$ da gasometria estava próxima de zero, portanto, semelhante à $p\text{CO}_2$ esperada pelo valor do HCO_3^- .

Houve um grande desvio padrão dos valores da diferença da $p\text{CO}_2$ entre os pacientes com alteração neurológica. É possível que alguns casos, cuja diferença da $p\text{CO}_2$ foi menor do que 2mmHg, ainda não apresentassem EC nem ECSC no momento da gasometria da admissão.

Nos pacientes com EC existem 2 explicações possíveis para que, em alguns casos, a diferença da $p\text{CO}_2$ não tenha sido maior que 2mmHg: 1) coleta de sangue venoso, e não arterial, para gasometria, sem especificação no prontuário; 2) pacientes com retenção de CO_2 , por diminuição da capacidade ventilatória, em consequência de infecção pulmonar ou exaustão (em 3, dos 8 pacientes com EC, a diferença da $p\text{CO}_2$ não foi maior do que 2mmHg; 2 tinham infecção pulmonar e 1 estava em CAD há

mais de 24 horas). Estas situações poderiam causar aumento da $p\text{CO}_2$ da gasometria, diminuindo a sua defasagem em relação à $p\text{CO}_2$ esperada pelo valor do HCO_3^- .

É importante verificar a validade da utilização deste dado da gasometria como ferramenta auxiliar na detecção do EC. Trata-se de um método simples, de baixo custo e de fácil realização. Para isso, seria útil a realização de um estudo prospectivo em pacientes com CAD que comparasse a diferença da $p\text{CO}_2$ arterial (esperada-encontrada) a um exame de imagem que demonstre sinais de HIC, como o eco-doppler transcraniano.

5.8 TROMBOSE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Um paciente que apresentou manifestações neurológicas (irritabilidade, convulsão e coma) teve lesão isquêmica de SNC. Ao observar-se a evolução clínica, seria possível diagnosticá-lo como tendo EC, segundo os critérios de Muir et al. (2004). Vários autores têm alertado que alguns pacientes com manifestações neurológicas não têm EC, mas sim lesão focal ou trombose de SNC (ROSENBLOOM, 1990; HO et al., 2006).

Pacientes com CAD grave desenvolvem um estado pró-trombótico devido à diminuição da atividade da proteína C e aumento dos níveis de antígeno do fator de *von Willebrand*. Além disso, a acidose e a hiperglicemia são acompanhadas de um estado pró-inflamatório devido a elevados níveis de citocinas e que este fato também colabora para o estado pró-trombótico. Desta forma, infarto cerebral pode ocorrer sem relação com EC (CARL, 2005).

Muir et al. (2004) descrevem 5 casos de pacientes com lesão cerebral focal em região de gânglios da base, tálamo e substância cinzenta peri-aquedutal. Ele observou que estes pacientes, comparados aos com EC, tiveram manifestação neurológica mais precoce. Este achado é diferente do caso apresentado, que manifestou sua primeira alteração neurológica, a confusão mental, na 17.^a hora do internamento.

5.9 PREVENÇÃO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA

Nos 327 casos de CAD apresentados, 5 pacientes foram à óbito por uma complicação metabólica aguda passível de prevenção, e, portanto, como citaram Kaufman e Halvorson (1999) "...é necessário começar a desenvolver um programa nacional para erradicar CAD".

Um exemplo desta medida foi a campanha para prevenção de CAD desenvolvida pelo Departamento de Pediatria da Universidade de Parma, na Itália (VANELLI et al., 1999). Antes, nesta região, 78% dos casos de DM tipo 1 eram diagnosticados em CAD. A campanha, que durou 8 anos, visava fornecer informação médica sobre DM para a população geral. Foram utilizados cartazes e palestras sobre sinais e sintomas de DM em escolas, visando atingir professores, estudantes e pais. Para os 52 consultórios médicos de pediatras da região foram enviados encartes que alertavam sobre os sintomas de diabetes e os critérios para diagnóstico, e para cada um deles, foi fornecido aparelho e fitas reagentes para medir a glicemia capilar e fitas para glicosúria. Por alguns anos foi possível zerar os casos de diagnóstico de diabetes em CAD.

Kaufman e Halvorson (1999) relatam que após várias medidas adotadas para prevenir CAD, em diabéticos com diagnóstico prévio, foi possível reduzir para um terço o número de internamentos por paciente/ano. Segundo Greene (2001), pacientes adolescentes do sexo feminino com CAD de repetição precisam de tratamento diferenciado, com maior enfoque psicológico e de assistência social.

Sperling (2005) enfatiza que é necessário redobrar os esforços para educar os estudantes de medicina, médicos residentes e médicos em geral para reconhecimento dos primeiros sintomas de DM. Ele sugere que se disponibilize fitas de glicosúria em todas as unidades de emergência pediátrica e que se realize teste de glicosúria em todas as crianças doentes sem diagnóstico definitivo.

6 CONCLUSÕES

1. Além da menor gravidade da CAD, o que influenciou a melhora da acidose em 6 horas foi o uso de dose de "ataque" de insulina e maior oferta de glicose endovenosa.
2. Hipopotassemia ocorreu em 43% dos casos, sendo mais freqüente nos pacientes com CAD grave; apesar de não ter havido repercussão clínica, deve-se considerar a possibilidade de uma maior oferta de potássio nestes casos.
3. Hipoglicemia ocorreu em 8% dos casos durante o internamento, e em 2,4% durante as 6 primeiras horas, podendo estar relacionada ao uso de insulina via intra-muscular.
4. Quatro pacientes (1,2%) foram a óbito por EC, semelhante à literatura.
5. Identificou-se 21 casos de pacientes que apresentaram ECSC, mas que, mesmo sem medidas terapêuticas específicas, receberam alta sem seqüelas neurológicas.
6. Níveis mais baixos de HCO_3^- na admissão, idade menor foram os fatores de risco mais significativos para EC e ECSC.
7. O uso de ERIV aumentou o risco de EC, portanto, sugere-se que ela não seja administrada, a não ser que haja choque hipovolêmico.
8. Nos pacientes com EC observou-se defasagem entre a $p\text{CO}_2$ encontrada e a esperada pelo valor do CHCO_3 , sugerindo associação de alcalose respiratória à CAD.
9. Dos pacientes que desenvolveram EC, os que apresentaram melhor prognóstico foram os que receberam precocemente medidas terapêuticas específicas.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. S.; DELL, R. B.; WINTERS, R. W. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.66, n.2, p.312-321, February 1967.
- ARSLANIAN, S.; BECKER, D.; DRASH, A. Diabetes Mellitus in the child and adolescent. In: KAPPY, M.; BLIZZARD, R.; MIGEON, C. J. **The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence**. Illinois (USA): Charles C. Thomas, 1994. p.961-1026.
- BERGMAN, I.; PAINTER, M. J. Neurologia. In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M. **Nelson Princípios de Pediatria**. 4.ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2004. p.718-721.
- BRADIN, S. A. Diabetic ketoacidosis in the pediatric population. **Air Medical Journal**, Carlsbad, v.25, n.5, p.181-183, September-October 2005.
- BRANDENBURG, M. A.; DIRE, D. J. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. **Annals of Emergency Medicine**, Lansing, v.31, n.4, p.459-465, April 1998.
- BROWN, T. B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v.21, p.141-144, 2004.
- BUI, T. P.; WERTHER, G. A.; CAMERON, F. J. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.3, p.82-88, 2002.
- BUTKIEWICZ, E. K.; LEIBSON, C. L.; O'BRIEN, P. C.; PALUMBO, P. J.; RIZZA, R. A. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis: Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. **Diabetes Care**, Alexandria, v.18, n.8, p.1187-1190, August 1995.
- CAMERON, F. J.; KEANT, M. J.; WELLARD, R. M.; WERTHER, G. A.; NEILS J. J.; INDER, T. E. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. **Diabetic Medicine**, Chichester, v.22, p.648-653, 2005.
- CARL, G. F. Cerebral infarction in diabetic ketoacidosis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.147, n.1, p.129-130, July 2005. Letters.
- CARLOTTI, A. P. C. P.; BOHN, D.; HALPERIN, M. L. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.88, p.170-173, 2003.
- CASTRO, A. M. S. Cetoacidose Diabética. In: SILVESTRINI, W. S.; MORAIS, M. B. **Diagnóstico e terapêutica dos distúrbios hidroeletrólitos em pediatria**. Rio de Janeiro: Livraria Ateneu, 1991. p.133-145.
- CHAESE H. P.; EISENBARTH G. S. Diabetes Mellitus. In: HAY Jr, W. W.; GROOTHUIS, J. R.; HAYWARD, A. R.; LEVIN, M. J. **Current Pediatric Diagnosis & Treatment**. 13th ed. Stamford (USA): Appleton & Lange, 1997. p.861-862.

CLEMENTS JR., R. S.; BLUMENTHAL, S. A.; MORRISON, A. D.; WINEGRAD, A. I. Increased cerebrospinal-fluid pressure during treatment of diabetic ketosis. **Lancet**, London, v.25, p.671-674, September 1971.

COLLET-SOLBERG, P. F. Cetoacidose diabética em crianças: revisão da fisiopatologia e tratamento com uso do “método de duas soluções salinas”. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.77, n.1, p.9-16, 2001.

CURTIS, J. R.; BOHN, D.; DANEMAN, D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.2, p.191-194, 2001.

DAHLQUIST, G.; KÄLLÉN, B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.28, n.10, p.2384-2387, October 2005.

DRASH, A. Diabetes Mellitus in the child: Classification, diagnosis, epidemiology and etiology. In: LIFSHITZ, F. **Pediatric Endocrinology**. 3rd ed. New York: Marcel Decker, 1996. p.555-565.

DUCK, S. C.; WYATT, D. T. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.113, p.10-14, 1988.

DUNGER, D. B.; SPERLING, M. A.; ACERINI, C. L.; BOHN, D. J.; DANEMAN, D.; DANNE, T. P. A.; GLASER, N. S.; HANAS, R.; HINTZ, R. L.; LEVITSKY, L. L.; SAVAGE, M. O.; TASKER, R. C.; WOLFSDORF, J. I. European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. **Pediatrics**, Evanston, v.113, n.2, p.133-140, February 2004. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.89, p.188-194, 2004.

DUNGER, D.; EDGE, J. A. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.344, n.4, p.302-303, January 2001.

EDGE, J. A. Management of diabetic ketoacidosis in childhood. **British Journal of Hospital Medicine**, London, v.55, n.8, p.508-512, 1996.

EDGE, J. A. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we near finding a cause? **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, Chichester, v.16, p.316-324, 2000.

EDGE, J. A.; ADAMS, F.; DUNGER, D. B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.81, n.4, p.318-323, October 1999.

EDGE, J. A.; HAWKINS, M. M.; WINTER, D. L.; DUNGER, D. B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic Ketoacidosis. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.85, p.16-22, 2001.

EDGE, J. A.; JAKES, R. W.; ROY, Y.; HAWKINS, M.; WINTER, D.; FORD-ADAMS, M. E.; MURPHY, N. P.; BERGOMI, A.; WIDMER, B.; DUNGER D. B. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. **Diabetologia**, Berlin, v.18, July 2006a. Resumo.

EDGE, J. A.; ROY, Y.; BERGOMI, A.; MURPHY, N. P.; FORD-ADAMS, M. E.; ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.7, p.11-15, 2006b.

ELISAF, M. S.; TSATSOULIS, A. A.; KATOPODIS, K. P.; SIMAPOULOS, K. C. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v.34, p.23-27, 1996.

FELNER, E. I.; WHITE, P. C. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. **Pediatrics**, Evanston, v.108, n.3, p.735-740, September 2001.

FIGUEROA, R. E.; HOFFMAN, W. H.; MOMIN, Z.; PANCHOLY, A.; PASSMORE, G. G.; ALLISON, J. Study of subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis by magnetic resonance imaging T2 relaxometry and apparent diffusion coefficient maps. **Endocrine Research**, New York, v.31, n.4, p.345-355, 2005.

FISKEN, R. A. Severe diabetic ketoacidosis: the need for large doses of insulin. **Diabetic Medicine**, Chichester, v.16, p.347-351, 1999.

FLECKMAN, A. M. Diabetic ketoacidosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v.22, n.2, June 1993.

FLOOD, R. G.; CHIANG, V. W. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v.19, n.4, p.270-273, July 2001.

GLASER, N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v.1, p.41-46, 2001.

GLASER, N. S.; WOOTON-GORGES, S. L.; BUONOCORE, M. H.; MARCIN, J. P.; REWERS, A.; STRAIN, J.; DiCARLO, J. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.7, p.75-80, 2006.

GLASER, N. S.; WOOTON-GORGES, S. L.; MARCIN, J. P.; BUONOCORE, M. H.; DiCARLO, J.; NEELY, E. K.; BARNES, P.; BOTTOMLY, J.; KUPPERMANN, N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.145, p.164-171, August 2004.

GLASER, N.; BARNETT, P.; McCASLIN, I.; NELSON, D.; TRAINOR, J.; LOUIE, J.; KAUFMAN, F.; QUAYLE, K.; ROBACK, M.; MALLEY, R.; KUPPERMANN, N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.344, n.4, 264-269, January 2001.

GLASER, N.; KUPPERMANN, N. The evaluation and management of children with diabetic ketoacidosis. **Pediatric Emergency Care**, Baltimore, v.20, n.7, p.477-481, July 2004.

GLASGOW, A. M. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. **Diabetes Care**, Alexandria, v.14, p.77-78, 1991.

GREEN, S. M.; ROTHROCK, S. G.; HO, J. D.; GALLANT, R. D.; BORGER, R.; THOMAS, T. L.; ZIMMERMAN, G. J. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. **Annals of Emergency Medicine**, Lansing MI, v.31, n.1, p.41-48, January 1998.

GREENE, S. Diabetic ketoacidosis in the young: How dangerous is it? **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 85, n. 1, p. 20-22, 2001.

GUYTON, A. C. Insulina Glucagon e Diabetes Melito. In: _____. **Tratado de fisiologia médica**. 7.ed, Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 1989. p.732-742.

HAMMOND, P. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. **British Medical Journal**, London, v.6847, n.305, p.203-204, July 1992.

HARRIS, G. D.; FIORDALISI, I. Physiologic management of DKA. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.86, p.451-452, 2002. Commentary.

HARRIS, G. D.; FIORDALISI, I.; FINBERG, L. Safe management of diabetic ketoacidemia. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.113, n.1, p.65-68, July 1988.

HARRIS, G.D.; FIORDALISI, I.; YU, C. Maintaining normal intracranial pressure in a rabbit model during treatment of severe diabetic ketoacidemia. **Life Sciences**, Oxford, v.59, n.20, p.1695-1702, 1996.

HATUN, S.; ÇIZMECIOĞLU, F.; TOPRAK, D. Cerebral complications in diabetic ketoacidosis. **Turkish Journal of Pediatrics**, Ankara, v.47, p.170-172, 2005.

HO, J.; MAH, J. K.; HILL, M. D.; PACAUD, D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.7, p.116-121, 2006.

INWARD, C. D.; CHAMBERS, T. L. Fluid management in diabetic ketoacidosis. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.86, p.443-445, 2002.

KARVONEN, M; VILK-KAJANDER, M.; MOLTCHANOVA, E.; LIBMAN, I.; LaPORTE, R.; TUOMILEHTO, J. For The Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood Type 1 Diabetes Worldwide. **Diabetes Care**, Alexandria, v.23, n.10, p.1516-1526, October 2000.

KAUFMAN, F. R.; HALVORSON, M. The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. **Pediatric Annals**, New York, v.28, n.9, p.576-582, September 1999.

KECSKES, S. A. Diabetic ketoacidosis. **Pediatric Clinics of North América**, Philadelphia, v.40, n.2, p.355-363, April 1993.

KIRUBAKARAN, C.; GNANANAYAGAM, J. E.; SUNDARAVALLI, E. K. Comparison of blood gas values in arterial and venous blood. **Indian Journal of Pediatrics**, Calcutta, v.70, n.10, p.781-785, October 2003. Resumo.

KRANE, E. J.; ROCKOFF, M. A.; WALLMAN, J. K.; WOLFSDORF, J. I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. **England Journal of Medicine**, Boston, v.312, n.18, p.1147-1151, 1985.

KRISHNA, J. Recent advances in management of diabetic ketoacidosis. **Indian Journal of Pediatrics**, Calcutta, v.64, p.27-32, 1997.

LAWRENCE, S. E.; CUMMINGS, E. A.; GABOURY, I.; DANMAN, D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.146, p.688-692, May 2005.

LEVETAN, C.; PASSARO, M. D.; JABLONSKI, K. A.; RATNER, R. E. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care**, Alexandria, v.22, n.11, p.1790-1795, November 1999.

LEVITSKY, L. L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.145, p.149-150, August 2004.

LINARES, M. Y-R; SCHUNK, J. E.; LINDSAY, R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. **Pediatric Emergency Care**, Baltimore, v.12, n.5, p.347-351, 1996.

LINDA, B.; KENNETH, P. Hospital management of diabetic ketoacidosis in the UK. **Diabetes Care**, Alexandria, v.23, n.6, p.871, June 2000. Letters.

MAHONEY, C. P.; VLEEK, B. W.; DeLAGUILA, M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls, v.21, n.4, p.721-727, 1999.

MANNA, T. D.; STEINMETZ, L.; CAMPOS, P. R.; FARHAT, S. C. L.; SCHVARTSMAN, C.; KUPERMAN, H.; SETIAN, N.; DAMIANI, D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog. An alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care**, Alexandria, v.28, n.8, p.1856-1861, August 2005.

MARCIN, J. P.; GLASER, N.; BARNETT, P.; McCASLIN, I.; NELSON, D.; TRAINOR, J.; LOUIE, J.; KAUFMAN, F.; QUAYLE, K.; ROBACK, M.; MALLEY, R.; KUPPERMANN, N. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.141, n.6, p.793-797, December 2002.

MATZ, E. Severe diabetic ketoacidosis. **Diabetic Medicine**, Chichester, v.17, p.329-332, 2000. Letters.

McALOON, J.; CARSON, D.; CREAN, P. Cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis. **Acta Paediatrica Scandinavia**, Stockholm, v.79, p.115-117, 1990.

McDONNELL, C. M.; PEDREIRA C. C.; VADAMALAYAN, B.; CAMERON, F. J.; WERTHER, G. A. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.6, n.2, p.90-94, Jun 2005.

MUIR, A. B.; QUISLING, R. G.; YANG, M. C. K.; ROSENBLOOM, A. L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. Natural history, radiographic findings, and early identification. **Diabetes Care**, Alexandria, v.27, n.7, July 2004.

MUIR, A. Do doctors cause or prevent cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.1, p.209-216, 2000.

NEU, A.; WILLASCH, A.; EHEHALT, S.; HUB, R.; RANKE, M. B. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.4, p.77-81, 2003.

OKUDA, Y.; ADROGUE, H. J.; FIELD, J. B.; NOHARA, H.; YAMASHITA, K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v.81, n.1, p.314-320, 1996.

PANICO, F. F.; BRITTO, J. L. B. C. Tabelas de Uso na Prática Pediátrica. In: STAPE, A.; TROSTER, E. J.; KIMURA, H. M.; GILIO, A. E.; BOUSSO, A.; BRITTO, J. L. B. C. **Terapia intensiva pediátrica**. Sarvier: São Paulo, 1998. p.254.

PODAR, T.; SOLNTSEV, A.; REUNANEN, A.; URBONAITE, B.; ZALINKEVICIUS, R.; KARVONEN, M.; LaPORTE, R.; TUOMILEHTO, J. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia and Lithuania: Follow-up of nationwide cohorts. **Diabetes Care**, Alexandria, v.23, n.3, p.290-294, March 2000.

QUINN, M.; FLEISCHMAN A.; ROSNER B.; NIGRIN D. J.; WOLFSDORF, J. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.148, p.366-371, March 2006.

REWERS, A.; CHASE, H. P.; MACKENZIE, T.; WALRAVENS, P.; ROBACK, M.; REWERS, M.; HAMMAN, R. F.; KLINGENSMITH, G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.287, p.2511-2518, 2002.

ROBERTS, K. B. Fluid management of children who have diabetic ketoacidosis. **Pediatrics in Review**, Elk Grove Village, v.16, n.8, p.304-305, August 1995.

ROBERTS, M. D.; SLOVER, R. H.; CHASE, H. P. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.2, p.109-114, 2001.

ROSENBAUER, J., ICKS, A., GIANI, G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v 15, n 8, p. 1137-1145, 2002. Resumo.

ROSENBLOOM, A. L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care**, Alexandria, v.13, p.22-23, 1990.

ROSENBLOOM, A.; SHATZ, D. Diabetic ketoacidosis in childhood. **Pediatric Annals**, New York, v.23, n.6, p.284-288, June 1994.

RUTLEDGE, J.; COUCH, R. Initial fluid management of diabetic ketoacidosis in children. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v.18, n.6, p.658-660, October 2000.

SETIAN, N. et al. Diabetes Mellitus. In: MARCONDES, E et.al. **Pediatria básica: tomo II pediatria clínica geral**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.382-388.

SILVEIRA, V. M. F. et al. Uma amostra de pacientes com diabetes tipo 1 no sul do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.45, n.5, p. 433-440, outubro 2001.

SILVER, S. M.; CLARK, E. C.; SCHROEDER, B. M.; STERNS, R. H. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. **Kidney International**, New York, v.51, n.4, p.1237-1244, April 1997.

SMEDMAN, L.; ESCOBAR, R.; HESSER, U.; PERSSON, B. Sub-clinical cerebral oedema does not occur regularly during treatment for diabetic ketoacidosis. **Acta Paediatrica**, Oslo, n.86, p.1172-1176, 1997.

SMITH, C. P.; FIRTH, D.; BENNETT, S.; HOWARD, C.; CHISHOLM, P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. **Acta paediatrica**, Oslo, v.87, p.537-541, 1998.

SPERLING, M. A. Diabetes Mellitus. In: KAPLAN, S. A. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1990. p.127-164.

SPERLING, M. A. Diabetes Mellitus em Crianças. In: BEHRMAN R. E.; Kliegman, R. M.; JENSON, H. B. **Nelson tratado de pediatria**. 16.ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2002a. p.1740-1750.

SPERLING, M. A. Diabetes Mellitus. In: _____. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2002b. p.323-366.

SPERLING, M. A. Diabetic ketoacidosis in children: the problems continue. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.6, p.67-68, 2005.

SPERLING, M. A. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.7, p.73-74, 2006.

STEPHEN, G. Diabetic ketoacidosis in the young: How dangerous is it? Commentary. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.85, n.1, July 2001.

STRACHAN, M. W. J.; NIMMO, G. R.; NOYES, K.; SIMPSON, D.; KELNAR, C. J. H.; Management of cerebral oedema in diabetes. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, Chichester, v.19, p.241-247, 2003.

SZILAGYI, P. G. Avaliação da Criança: Do Lactente ao Adolescente. In: BICKLEY, L. S.; SZILAGYI, P. G.. **Bates propedêutica médica**. 8.ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2005. p.727-728.

TASKER R. C.; LUTMAN, D.; PETERS, M. J. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. **Pediatric Critical Care Medicine**, Baltimore, v.6, n.4, p.405-411, 2005.

TAYLOR, D.; DURWARD, A.; TIBBY, S. M.; THORBURN, K.; HOLTON, F.; JOHNSTONE, I. C.; MURDOCH, I. A. The influence of hyperclorremia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. **Intensive Care Medicine**, New York, v.32, n.2, p.295-301, February 2006.

UMPIERREZ, G. E.; CUERVO, R. KARABELL, A.; LATIF, K.; FREIRE, A. X.; KITABCHI, A. E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. **Diabetes Care**, Alexandria, v.27, n.8, August 2004.

UMPIERREZ, G. E.; KITABCHI, A. E. Diabetic ketoacidosis. **Treatments in Endocrinology**, Auckland, v.2, p.95-108, 2003.

UNGER, R. H.; FOSTER, D. W. Diabetes Mellitus. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. **Williams Textbook of Endocrinology**. 9th ed. Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 1998. p.1002-1006.

VANELLI, M.; CHIARELLI, F. Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. **Acta Bio-Medica de L'Ateneo Parmese**, Parma, v.74, p.59-68, 2003.

VANELLI, M.; CHIARI, G.; GHIZZONI, L.; COSTI, G.; GIACALONE, T.; CHIARELLI, F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children: An 8-year study in schools and private practices. **Diabetes Care**, Alexandria, v.22, n.1, p.7-9, January 1999.

VIALLO, A.; ZENI, F.; LAFOND, P.; VENET, C.; TARDY, B.; PAGE, Y.; BERTRAND, J. C. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? **Critical Care Medicine**, New York, v.27, n.12, p.2690-2693, December 1999. Resumo.

WALLACE, T. M.; MATTHEWS, D. R. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. **Quarterly Journal of Medicine**, Oxford, v.97, n.12, p. 773-790, 2004.

WHITE, N. H. Diabetic ketoacidosis in children. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v.29, n.4, p.657-682, December 2000.

WOLFSDORF, J.; GLASER, N.; SPERLING, M. A. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, Alexandria, v.29, n.5, p.1150-1158, May 2006.

YORDAM, N.; GÖNÇ, E. N.; KANDEMİR, N.; ALIKASIFOĞLU, A.; ÖZÖN, A.; Ten-year experience in management of diabetic ketoacidosis and ketosis: 140 episodes at pediatric age. **The Turkish Journal of Pediatrics**, Ankara, v.47, p.334-338, 2005.

ZANCHET, A.C.B.; FREY, M.G.; SANDRINI, R. Diabete Melito na infância e adolescência. In: LOPEZ, F.A.; CAMPOS JÚNIOR, D. **Tratado de pediatria**. Barueri (SP): Manole, 2007. p.723-724.

ZANGEN, D.; LEVITSKY, L. L. Diabetic Ketoacidosis. In: LIFSHITZ, F. **Pediatric Endocrinology**. 3rd ed. New York: Marcel Decker, 1996. p.631-644.

ZARGAR, A. H.; WANI, A. I.; MASOODI, S. R.; LAWAY, B. A.; BASHIR, M. I. Mortality in diabetes mellitus – data from a developing region of the world. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v.43, p.67-74, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO

NOME: _____ REG HC: _____

IDADE: _____ a _____ m Data da internação: _____ Tempo de doença: _____

Recebeu tto antes de internar? S N O que _____ Veio transferido? S N

No CAD após o dx: _____ Sinais de tto irregular? N S Quais: _____

Tempo de sintomas: _____

Grau de depleção: N/ref L M G Sinais de choque: S N

Nível de consc.: N/ref Normal Sonolência Irritabilidade SonolxIrritab Comatoso

PA _____ FC _____ FR _____ Peso _____

Outras alterações no exame físico: _____

Glicemia	Na	VCM
pH	K	Leuc
Pco2	Pi	Bast
cHCO3-		Seg
BE	Hb	GT
Uréia	VG	Meta

Bôlus de SSI? Quanto? _____ empo _____ Bic? S N

Volume de depleção: _____ mL. Tempo: _____ h.

Insulina nas 1as 6 horas?dose deU +doses deU = UInsulina Reg. IM até corrigir CAD U U2.^a AVALIAÇÃO (PÓS PLANO DE DEPLEÇÃO E ACIDOSE S/N) HORA: _____

Desidratação	S	N	Glicose			
Nível de consc			Na		Dia/ Noite	D N
pH			K			
cHCO3-			Pi			
BE			Ur			

Após 6.^a h DEEC _____ % = _____ mL. Após 12.^a h mais _____ mL. Após 18a h mais _____ mL.

3.^a AVALIAÇÃO DA 18 – 24 HORAS:

HORA: _____

Desidrat.		Glic		VG		GT	
Nível consc		Na		Hb		Meta	
pH		K		Leuc		Vol diurese 6h	
cHCO ₃ ⁻		Pi		Seg		Diur reposta na 4. ^a h	
BE		Ur		Bast		Vol tot diurese rep	
						Tempo total	

FORNECIMENTOS DE ELETRÓLITOS

	Inicial	Qdo aumentou	Média nas 6 h	Maior taxa	Qto tempo
Glicose					
K					

COMPLICAÇÕES

	Início	Valor	Duração	Sintomática	Observação
Hipoglicemia					
Hipocalemia					
Edema cerebral					
Outras					

Quanto tempo hidratação? ____ Quanto tempo PB? ____ Quanto tempo p/ corrigir CAD? ____

Tempo na UTI: _____ Tempo internamento: _____

A rotina foi seguida totalmente: S N O que foi feito diferente? _____

Diagnóstico concomitante? _____ Causa provável da CAD: _____

Hemocultura +?: S N

APÊNDICE 2

ROTINA DE TRATAMENTO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA

(fotografia para ilustrar o valor do documento original)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

ESPECIALIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

TRATAMENTO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

DR. ROMOLO SANDRINI NETO

TRATAMENTO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

Na correção da cetoacidose diabética os itens importantes a serem considerados são:

- 1)- Correção imediata do choque ou hipovolemia severa.
- 2)- Correção da acidose grave, elevando-se o bicabornato plasmático somente até 12 mEq/l.
- 3)- Administração de insulina em pequenas doses.
- 4)- Administração de doses adequadas de potássio.
- 5)- Vigilância constante de diurese, que costuma ser intensa, dificultando a correção da hipovolemia.

1.- CORREÇÃO DA PERDA HIDROELETROLÍTICA

Em vigência de choque hipovolêmico expandir, em 1 (uma)- hora, com solução fisiológica na quantidade de 30-40ml/100 - cal, endovenosa. Em seguida faz-se a correção da depleção de 30% do espaço extra celular (EEC) em 5 horas. Se não estiver em choque corrigir a depleção de 10 a 25%, do EEC, em 6 horas.

OBSERVAÇÕES:

- 1)- Cálculo do volume do EEC por faixa etária:
 - RN 40% do peso
 - Lactente 30%
 - Pré escolar 25%
 - Escolar e adulto 20%
- 2)- Cálculo das necessidades calóricas diárias para base do cálculo das necessidades hidroeletrólíticas:
 - < 10 Kg = 100 cal/Kg
 - 11-20 Kg= 1.000 cal. mais 50 cal. por Kg acima de 10 Kg.
 - > 20Kg.= 1.500 cal. mais 20 cal. por Kg. acima de 20 Kg.

- 3)- A reposição da depleção DEVERÁ SER SEMPRE NA FORMA DE SOLUÇÃO FISIOLÓGICA e não com solução glicosada-transformada em glicofisiológica.

2.- CORREÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica só deverá ser corrigida quando for grave, ou seja, BE inferior a -18 mEq/l ou presença de taquipnéia profunda com ou sem gemência. Calcula-se o bicarbonato a administrar pela fórmula:

$$\text{Bic a administrar} = (12 - \text{Bic encontrado}) \times \text{EEC em litros} \times 2$$

Utilizar a solução de bicarbonato na concentração de 1,25%, pois nessa diluição a quantidade de sódio é semelhante à solução fisiológica (150 mEq/l). A correção deverá ser feita nas primeiras 6 (seis) horas.

OBSERVAÇÕES:

- 1)- Na impossibilidade de realizar-se gasometria e haja taquipnéia profunda considerar o bicarbonato encontrado como 6 mEq/l.
- 2)- As diluições de soluções concentradas de bicarbonato deverão ser realizadas com ÁGUA DESTILADA. Utilizar solução glicosada a 5% somente quando não se conseguir água destilada ou se a glicemia na entrada - for menor que 300mg/dl.
- 3)- O volume da solução de bicarbonato a 1,25% deverá ser descontado do volume de solução fisiológica utilizado para a correção da depleção do EEC.
- 4)- Geralmente é necessária uma segunda tomada de veia para permitir a infusão adequada de líquidos.

3. ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA SIMPLES

Dose inicial: 0,25 U/Kg de insulina simples, intramuscular.

Doses posteriores: 0,1 U/Kg de 1/1 hora, intramuscular, até a glicemia diminuir para 300 mg/dl.

Após, administrar a insulina simples subcutânea, na dose de 0,4 U/Kg, de 4/4 horas se a glicosúria for de +++ a +++++. Na presença de glicosúrias menores, suspender temporariamente a administração da insulina.

OBSERVAÇÕES:

- 1)- Se a glicemia de entrada for menor que 300mg/dl in troduzir o plano básico a 7,5% ou 10% de glicose para que a glicemia ultrapasse os 300 mg/dl. (vide ta bela do item 5).
- 2)- A hipoglicemia é a complicação mais frequente e grave. Na impossibilidade de realizar glicemias, é preferível corrigir mais lentamente a hiperglicemia que cor rer o risco de induzir uma hipoglicemia. Em condições adversas de tratamento, achamos mais seguro o u so de menos insulina.
- 3)- Toda ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA deverá ser feita pelo médico, ou sob a sua supervisão direta.

4. ADMINISTRAÇÃO DE POTÁSSIO PARENTERAL

O potássio deve ser administrado logo após a primeira micção ou mesmo antes, se estiver abaixo de 4mEq/l no plasma- quando da admissão. A forma e a dose utilizada é a seguinte:

4

KALEMIA NA ADMISSÃO em mEq/l			
	acima de 6	6-4	abaixo de 4
ANTES DA 1. ^a DIURESE	Não usar	Não usar	4 mEq/100cal/dia
APOS A 1. ^a DIURESE	2 a 4mEq/100cal/dia	4 a 6 mEq/100cal/dia	6 a 8(10)mEq/100/cal/dia

OBSERVAÇÕES:

- 1)- A administração de potássio acima de 6mEq/100 cal/dia deverá ser acompanhada com monitorização eletrocardiográfica.
- 2)- Quando não for possível determinar a Kalêmia, considere-a como estando entre 4 a 6 mEq/l.

5.- CÁLCULO DAS NECESSIDADES HIDROELETROLÍTICAS BÁSICAS DE 24 HORAS

GLICEMIA NA ADMISSÃO-E EVOLUÇÃO		
SOLUÇÃO GLICOSADA a ser usada (100ml/100cal/dia)	5 %	acima 300mg/dl
	7,5%	200 a 300mg/dl
	10 %	abaixo 200mg/dl

Acrescentar solução glicosada, sódio na quantidade de 3mEq/100 cal/dia.

OBSERVAÇÃO:

- 1)- Na impossibilidade de se saber a glicemia, iniciar com plano a 7,5% de glicose.

6.- REPOSIÇÃO DA DIURESE EXCESSIVA.

A diurese de 24 horas equivale a 60ml para cada 100 calorias ou seja, 2,5ml para cada 100 calorias por hora.

Toda diurese superior a 2,5ml/100cal/hora deverá ser reposta na forma de 1/2 em solução fisiológica e 1/2 em solução glicosada a 5%.

S

EXEMPLO: criança de 25 Kg (=1600cal/dia) urinou 400ml em 4 horas; diurese esperada= $2,5\text{ml} \times \frac{1600\text{cal} \times 4\text{h}}{100} = 160\text{ml}$; diurese em excesso= 240ml; deverá ser repostos 120ml. de solução fisiológica e 120 de solução glicosada a 5%.

OBSERVAÇÕES:

- 1)- Quando a perda urinária mantiver-se superior à velocidade de administração da reposição hidroeletrólítica e o paciente estiver na fase de uso de insulina simples subcutânea, deverá temporariamente voltar a usar a via intramuscular.
- 2)- Quando a aceitação oral de líquidos for adequada o excesso de diurese poderá ser repostos por esta via com os líquidos descritos no item 8.

7 - CONTROLE LABORATORIAL

Na admissão:- Gasometria

- Eletrólitos plasmáticos (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo);
- Glicemia;
- Uremia;
- Creatinemia;
- Osmolaridade plasmática;
- Hemograma;
- VHS;
- Hemocultura;

Na evolução:

- a cada 2 H. - Glicemia, enquanto estiver na fase de uso da insulina intramuscular, ou mais frequente quando a glicemia esti -

ver abaixo de 300mg/dl ou na suspeita de hipoglicemia.

Na 6.^a hora - Gasometria;

Eletrólitos plasmáticos;

Glicemia;

Com 24 horas- Todos os da admissão exceto a hemocultura.

Realizar glicosúria e cetonúria a cada micção no primeiro dia e, após iniciado a insulina semi lenta (NPH, Monotard), antes das principais refeições.

8.- ALIMENTAÇÃO:

Durante a fase de hidratação o paciente deverá permanecer em jejum até estar lúcido e sem vômitos. Iniciar com líquidos, principalmente água, suco de laranja (para repor potássio) e leite desnatado (para repor fósforo). Sólidos só devem ser liberados após um período adequado de aceitação de líquidos na quantidade necessária para suprir as necessidades básicas diárias e as perdas excessivas.

9.- INTRODUÇÃO DA INSULINA NPH OU MONOTARD

A insulina NPH ou Monotard deverá ser iniciada após a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e estando o paciente com boa aceitação alimentar. Iniciar sempre pela manhã (+ 8 horas), na dose de 0,5 U/Kg em dose única diária. A complementação com insulina simples, S.C., deverá ser feita segundo as glicosúrias e cetonúrias realizadas antes das principais refeições, pela tabela abaixo:

7

GLICOSÚRIA	CETONÚRIA	INSULINA SIMPLES (U.I.)	
		PESO ABAIXO 20Kg.	PESO ACIMA 20Kg.
+++ ou ++++	+++ ou +++	10	14 14
+++ ou ++++	+	6	8
+++ ou ++++ com poliúria	-	4	6
+++ ou ++++ sem poliúria	-	-	-
+ ou ++	- ou +	-	-

No dia seguinte a dose de insulina NPH será a soma da dose inicial de NPH mais metade da dose total de insulina simples usada para complementação no dia anterior, na forma de NPH.

EXEMPLO: 1 criança com 26Kg-Dose inicial de insulina NPH= 13 Unidades. Durante o dia necessitou de complementação com mais 30 unidades de insulina simples. Dose de insulina NPH a ser usada no dia seguinte= $13 + \frac{30}{2} = 28$ unidades

10.- FÓRMULAS PARA AS TRANSFORMAÇÕES E DILUIÇÕES DAS SOLUÇÕES

- 1)- Transformação de mEq de potássio para ml de solução de cloreto de potássio a 19,1%.

$$\text{Volume em ml} = \frac{N^{\circ} \text{ mEq}}{2,5} \quad \text{Exemplo: 25 mEq de K}$$

$$\text{Volume} = \frac{25}{2,5} = 10 \text{ ml.}$$

- 2)- Transformação de mEq de sódio para ml da solução de cloreto de sódio a 20%

$$\text{Volume em ml} = \frac{N^{\circ} \text{ mEq}}{3,4} \quad \text{Exemplo: 6.8 mEq de Na}$$

$$\text{Volume} = \frac{6.8}{3,4} = 20 \text{ ml}$$

8

- 3)- Transformação da solução de bicarbonato de sódio a 5% para 1,25%.

Acrescentar 3 partes de água destilada ou SG 5% ao volume de bicarbonato a 5%.

EXEMPLO: 100ml de Bic. Na. 5%+300 ml. de água=400ml de Bic. Na a 1,25%.

- 4)- Transformação de solução de bicarbonato a 3% para 1,25%. Acrescentar 1,5 partes de água destilada ou SG 5% ao volume de bicarbonato a 3%.

EXEMPLO: 100ml de Bic. Na 3%+ 150ml de água=250ml de Bic. Na 1,25%

Bicarbonato a 5%: 1 ml= 0,6 mEq

Bicarbonato a 3%: 1 ml= 0,36mEq

$\approx 8,4\% = 1 \text{ l} = 1 \text{ mEq.}$ ($\times 5 = 40$)
1.5

OBSERVAÇÃO:

Utilização de Fósforo na correção da cetoacidose:

- Fósforo abaixo de 2,5 mg/dl na entrada

ou

- Fósforo abaixo de 1,0 mg/dl na evolução:

Utilizar Fosfato Ácido de Potássio 2 mEq/kg/dia EV ou VO

Geralmente apresentação de 10 ml com 2 mEq/ml.

APÊNDICE 3
TABELA DE DIAGNÓSTICOS ASSOCIADOS À CAD

TABELA DE DIAGNÓSTICOS ASSOCIADOS À CAD

DIAGNÓSTICO	N.º DE CASOS
Amigdalite	25
IVAS	16
Traqueobronquite	10
Infecção de pele	8
Vulvovaginite	8
Gastroenterite	6
Febre sem Foco	6
Otite Média	5
Infecção Urinária	3
Varicela	2
Broncopneumonia	2
Abscesso dentário	2
Doença de Graves em tireotoxicose	2
Outros: parotidite, rubéola, sonolência por efeito de sedativos, glicogenose hepática aguda, crise de broncoespasmo e glomerulonefrite difusa aguda	1 caso cada um

APÊNDICE 4

DESCRIÇÃO DOS CASOS DE EDEMA E TROMBOSE CEREBRAL

DESCRIÇÃO DOS CASOS DE EC E TROMBOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Caso 1 (fevereiro/ 1995): LB, masculino, 3 anos e 2 meses, branco, procedente de Curitiba. Ao chegar ao Pronto Atendimento do DPHC a mãe referia que a criança apresentava hiporexia e emagrecimento há 2 semanas, sonolência há 4 dias acompanhada de poliúria e polidipsia. Há dois dias tinha sido atendida em uma unidade de emergência de pediatria tendo sido diagnosticado "desidratação". Há 24 horas houve piora da sonolência e foi internado em outro hospital com diagnóstico de broncopneumonia e encaminhado ao Hospital de Clínicas devido à piora geral do quadro clínico. Apresentava-se em mau estado geral, comatoso, com depleção grave e respiração tipo "gasping". Frequência cardíaca 120 batimentos/ minuto, frequência respiratória 24 incursões/minuto temperatura 35,8°C. Observado no exame físico esforço respiratório intenso, estertoração difusa em todo hemi-tórax direito, bulhas cardíacas hipofonéticas, pulsos periféricos não palpáveis, extremidades frias e discreto sangramento em cavidade oral. A colocação de sonda naso-gástrica evidenciou estase em "borra de café" e sangue vivo. Gasometria arterial pH 6,92, pO_2 190mmHg, pCO_2 13mmHg, BE -27mEq/L e HCO_3^- 2,3mEq/L. Análise laboratorial: glicemia 630mg/dL, Na^+ 134mEq/L, K^+ 6,0mEq/L, uréia 40mg/dL, fósforo 4mg/dL, e cálcio 8,7 mg/dL. Hemograma com volume globular 28,5%, hemoglobina 9,9 g/dL, leucócitos 12.800/ μ L, diferencial com 20% de bastonetes, 32% de segmentados, 42% de linfócitos e 2% monócitos, plaquetas 168.000 . Na primeira hora do internamento apresentou parada cárdio-respiratória (PCR), foi entubado e durante o procedimento houve saída de secreção purulenta pela cânula. Foi reanimado e permaneceu com hipofonese e má perfusão periférica. Permaneceu em ventilação mecânica, comatoso sem reagir à estímulo doloroso com membros em extensão com arreflexia, pupilas isocóricas mas com reflexo foto-motor lento. Na 8.^a hora a gasometria ainda mostrava acidose, glicemia 600mg/dL, Na^+ 135mEq/L, e K^+ 3,2mEq/L. Na 12.^a hora começou a apresentar insaturação, piora da perfusão periférica e diminuição da diurese. Na 20.^a hora apresentou bradicardia com extrassístoles em salvas, bloqueio átrio-ventricular total e PCR sem resposta à reanimação. Necropsia: broncopneumonia confluyente bilateral com derrame pleural de 100 mL de cada lado, esôfago-gastro-entero-colite aguda necrotizante ulcerada superficialmente com trombos de fibrina nos capilares adjacentes e colonização por *Candida sp.* Edema, congestão visceral sistêmica passiva aguda e edema e congestão encefálicos acentuados.

Caso 2 (maio/1996): ELN, 1 ano de idade, com história de há 1 mês apresentar sonolência e irritabilidade, polidipsia, poliúria, recusa alimentar e emagrecimento. Há 2 dias apresentava febre e gemência, foi atendido em um serviço de emergência de pediatria

tendo recebido diagnóstico de estomatite. Há 24 horas houve piora da gemência, ficou hipoativo com olhos encovados e polidipsia mais intensa. Internou em mau estado geral, com sinais de depleção grave alternando sonolência com agitação, gemente e com taquipnéia profunda. Pupilas estavam isocóricas e fotorreagentes. Frequência cardíaca 140 batimentos/ minuto, frequência respiratória 56 incursões/ minuto, temperatura 36° C e PA elevada. Pulsos periféricos de difícil palpação, perfusão diminuída e extremidades frias. Gasometria com pH 6,93, $p\text{CO}_2$ 9,2mmHg, $p\text{O}_2$ 144mmHg, HCO_3^- 1,8mEq/L e BE – 29mEq/L. Análise laboratorial: Na^+ 136mEq/L, K^+ 4,8mEq/L, glicemia 735mg/dL, uréia 50mg/dL, cálcio 8,8 mg/dL e fósforo 3,4mg/dL. Hemograma mostrava volume globular 28%, hemoglobina 8,0g/dL, leucócitos 23.900/ μL com 11% de bastonetes, 59% de segmentados, 30% de linfócitos, granulações tóxicas ++ e plaquetas 357.000. Na 5.^a hora apresentou vômito. Na 6.^a hora a gasometria mostrava discreta acidose e o metabólico, sódio 140mEq/L, potássio 3,5mEq/L, cálcio 7,0mg/dL, fósforo 2,7mg/dL, uréia 20mg/dL e glicemia 207mg/dL. Na 13.^a hora houve piora da acidose e na 15.^a hora teve crise convulsiva tônico-clônica generalizada sendo necessário administrar benzodiazepínico. Permaneceu em estado comatoso com pupilas isocóricas e fotorreagentes. Na 18.^a hora apresentou irregularidade respiratória, pupilas midriáticas e pouco reagentes. Foi entubado e colocado em ventilação mecânica e administrado manitol. Tomografia de crânio era normal, porém EEG mostrava estado de mal eletrográfico não responsivo à medicação, com sofrimento cerebral difuso com predomínio à direita. O RX mostrava broncopneumonia. Nos dias subseqüentes apresentou melhora do exame neurológico, e no 8.^o dia foi extubado, tendo permanecido com discreto esforço respiratório. EEG era normal e não apresentava comprometimento neurológico. No 18.^o dia apresentou piora do padrão respiratório e foi entubado novamente com diagnóstico de pneumonia, sem alteração do exame neurológico. Na evolução houve piora progressiva da saturação não tendo melhorado com antibioticoterapia. Evoluiu com hipóxia grave e progressiva, insuficiência renal, sinais de baixo débito cardíaco e no 20.^o dia foi a óbito.

Caso 3 (setembro/1999): KMMS, masculino, um ano e 10 meses. Tinha história de polifagia, polidipsia e poliúria há 15 dias, há três dias vômitos e há 24 horas taquipnéia profunda e gemência. Na admissão encontrava-se gravemente depletado, sonolento, com pupilas isocóricas e fotorreagentes, esforço respiratório e com PA elevada. A gasometria mostrava pH 7,01, $p\text{O}_2$ 267mmHg, $p\text{CO}_2$ 7,6mmHg, BE –29,7mEq/L, HCO_3^- 1,8mEq/L, Na^+ 131mEq/L, K^+ 4mEq/L, glicemia 765mg/dL, cálcio 9,0mg/dL, uréia 17mg/dL e fósforo 4,9mg/dL. No hemograma observava-se volume globular 35%, hemoglobina 11,9g/dL, leucócitos 19.700/ μL sendo 8% de bastonetes, 78% segmentados, 10% linfócitos e 4% de monócitos. Na 2.^a hora do internamento começou a alternar agitação com a sonolência, na 3.^a hora bradicardia e 30 minutos depois anisocoria com midríase à direita. Neste momento a gasometria já apresentava melhora da acidose, o Na^+ era 129mEq/L,

K^+ 2,7mEq/L e a glicemia 319mg/dL. Foi administrado manitol. Evoluiu com reflexos pupilares ausentes, movimentos respiratórios irregulares, hipertonia de membros e piora do nível de consciência, não mais respondendo à estímulos. Foi entubado e colocado em ventilação mecânica. EEG evidenciava disfunção cerebral generalizada. No 2.º dia apresentou episódio de bradicardia seguida de midríase fixa, hipotermia $< 35,5^\circ\text{C}$ e hipotonia generalizada. O exame neurológico mostrava-se sugestivo de morte cerebral. No 3.º dia foi a óbito.

Caso 4 (julho/2003): AGL, feminina, cinco anos e 3 meses, diabética há 4 anos com histórico de tratamento irregular, tendo internado várias vezes por cetoacidose e hipoglicemia. Nesta admissão a mãe contava que a paciente havia ingerido metade do frasco de adoçante há 2 dias e desde então começou a ter dor abdominal, inapetência e vômitos. Há 24 horas com poliúria, polidipsia, piora dos vômitos, olhos encovados e boca seca e queixa de cefaléia. Ao exame físico alternava irritabilidade com sonolência, tinha sinais de desidratação grave, frequência cardíaca 147 batimentos/ minuto, frequência respiratória 28 incursões/ minuto com respiração profunda e PA elevada. A gasometria mostrava pH 7,14, pO_2 115mmHg, pCO_2 11,5mmHg, HCO_3^- 3,8mEq/L, BE -24,1mEq/L. O Na^+ era 140mEq/L, K^+ 4,2mEq/L, glicemia 449mg/dL, uréia 28 mg/dL e fósforo 4,1mg/dL. O hemograma tinha hemoglobina 13,8g/dL, volume globular 39,7%, leucócitos 20.100/ μL com 24% de bastonetes, 63% de segmentados, 9% de linfócitos e 2% de monócitos. Na 3.ª hora começou a apresentar insaturação, respiração tipo "gasping", bradicardia, hipofonese de bulhas cardíacas e piora do nível de consciência evoluindo para estado comatoso. Observava-se edema de extremidades, hepatomegalia e persistência dos sinais de desidratação. Foi intubada e colocada em ventilação mecânica e administrado manitol. O exame clínico já mostrava anisocoria com midríase à esquerda e pupilas sem reflexo foto-motor e a tomografia de crânio evidenciava edema cerebral difuso com herniação trans-tentorial. Na 5.ª hora as pupilas eram mióticas e não reagentes. Na 9.ª hora apresentou bradicardia e hipotonia generalizada. O sódio era 154mEq/L, potássio 3,7mEq/L, glicemia 385mg/dL. A gasometria mostrava ainda acidose, porém, melhorada em relação à anterior. Com 18 horas de internamento a gasometria mostrava ausência de acidose, a paciente mostrava-se agitada, reagindo à estímulos e as pupilas estavam isocóricas não reagentes. Em seguida apresentou bradicardia seguida de PCR. Foi reanimada e recuperou batimentos cardíacos porém o EEG mostrava-se isoeletrico. No segundo dia de internamento observava-se hipotermia, sinais de baixo débito cardíaco, pupilas midríáticas não reagentes e hipotonia generalizada. Apresentou nova PCR não responsiva à reanimação.

Caso 5 (fevereiro/2005): AS, masculino, nove anos e 1 mês, há um mês apresentava emagrecimento e astenia. Foi atendido em consulta pediátrica tendo recebido tratamento

para verminose. Foi levado à consulta de emergência pediátrica devido à piora do estado geral, onde foi diagnosticado amigdalite. Evoluiu com taquipnéia e por isso foi internado no hospital da cidade de origem com diagnóstico de broncopneumonia. No dia seguinte, devido à piora do quadro clínico veio encaminhado ao DPHC. Na admissão encontrava-se sonolento com depleção grave, PA elevada, frequência cardíaca 120 batimentos/minuto, respiratória 28 incursões/minuto e hipotermia. A glicemia era 785mg/dL, Na^+ 128mEq/L, K^+ 4,3mEq/L, uréia 57mg/dL e fósforo 5,5mg/dL e a gasometria mostrava pH 6,89, $p\text{O}_2$ 138mmHg, $p\text{CO}_2$ 8,9mmHg, HCO_3^- 1,7mEq/L e BE -28,9mEq/L. Nas primeiras horas permaneceu sonolento com episódios de agitação. A gasometria mostrava pH 7,31, $p\text{O}_2$ 250mmHg, $p\text{CO}_2$ 26mmHg, HCO_3^- 12,8mEq/L e BE -12,3mEq/L. Na 10.^a hora apresentou vômitos duas vezes, queixa de dor sem localizá-la e pupilas tendendo à midríase com reflexo foto-motor lento. Tomografia de crânio normal. 1 hora depois apresentou apnéia com insaturação e bradicardia. Foi entubado e colocado em ventilação mecânica e administrado manitol. Ao exame não reagia à estímulos, estava com hipotonia generalizada, depleção leve, bulhas cardíacas hipofonéticas, globo vesical, pulsos finos, extremidades frias, pupilas midriáticas fixas e ausência de reflexo córneo-palpebral. A gasometria não mostrava mais acidose, Na^+ 125mEq/L, K^+ 2,5mEq/L, glicemia 281mg/dL, uréia 14mg/dL e fósforo 0,5mg/dL. Na 18.^a hora de internamento começou a apresentar hipotensão, bradicardia e hipotermia, tendo recuperado em seguida. Nova tomografia de crânio normal. Ecocardiograma normal. EEG sem atividade elétrica cerebral. No 4.^o dia de internamento voltou ter bradicardia com hipotensão e insaturação evoluindo para óbito.

Caso 6 (março/2005): HCPO, masculino, 10 anos e 5 meses, internou com queixa de há 15 dias ter emagrecimento e há sete dias poliúria, polidipsia, hipoatividade e sonolência. Há 3 dias foi atendido em um serviço de emergência pediátrica onde foi prescrito antibiótico e anti-parasitário. Encontrava-se em mau estado geral, torporoso e agitado, desidratado e com taquipnéia. Frequência cardíaca 120 batimentos/minuto, respiratória 60 incursões/minuto e PA normal. As pupilas eram isocóricas e fotorreagentes. Os exames laboratoriais mostravam gasometria arterial com pH 6,90, $p\text{O}_2$ 118mmHg, $p\text{CO}_2$ 5,8mmHg/ HCO_3^- 1,1mEq/L, BE -29,8mEq/L. Na^+ era 137mEq/L, K^+ 4,0mEq/L, glicemia 519mg/dL, uréia 15mg/dL, fósforo 3,7mg/dL. Hemograma com hemoglobina 12,4g/dL, volume globular 37%, leucócitos 20.300/ μL com 18% de bastonetes, 69% de segmentados, 10% de linfócitos. Na primeira hora do internamento foi entubado e colocado em ventilação mecânica e administrado manitol. O paciente apresentava pupilas isocóricas e fotorreagentes, bulhas cardíacas normais, boa perfusão periférica e estava normotenso. Na 6.^a hora a gasometria mostrava ainda acidose, o Na^+ era 137mEq/L, K^+ 2,5mEq/L, glicemia 179mg/dL, uréia 12mg/dL e fósforo 0,7mg/dL. O paciente apresentou picos febris e saída de secreção purulenta pela cânula traqueal. No

3.º dia de internamento o paciente acordou, estava colaborativo, movimentando os 4 membros e respirando entre as cicladas do aparelho respirador. O ecocardiograma mostrava hipocinesia cardíaca global. Foi iniciada diminuição dos parâmetros do respirador, lentamente devido à grande quantidade de secreção pulmonar. No 4.º dia foi extubado. Evoluiu sem seqüelas neurológicas recebendo alta hospitalar no 14.º dia.

Caso 7 (maio/2005): VHCCA, masculino, 9 anos e 6 meses, com história de 10 dias com inapetência, náuseas e emagrecimento. Há quatro dias vômitos, poliúria e dor abdominal. Há 24 horas com vômitos de repetição, agitação, taquipnéia, gemência e febre. O exame físico evidenciava paciente em regular estado geral, contactuando, lúcido e orientado, por vezes agitado, reativo, com depleção grave e taquipnéia profunda. Frequência cardíaca 164 batimentos/minuto, respiratória 68 incursões por minuto e PA normal. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Os exames laboratoriais mostravam gasometria arterial com pH 7,07, pO_2 109mmHg, pCO_2 6,1mmHg, HCO_3^- 1,7mEq/L/ e BE -27,7mEq/L. O Na^+ 144mEq/L, K^+ 3,7mEq/L, glicemia 455mg/dL, uréia 15mg/dL, fósforo 3,5mg/dL. Hemograma com hemoglobina 15,3g/dL, volume globular 46,1%, leucócitos 7.100/ μ L com 6% de bastonetes, 55% de segmentados, 33% de linfócitos e 6% de monócitos. Decorridos 30 minutos do início do tratamento o paciente evoluiu com sonolência alternando com agitação psicomotora. Foi entubado e colocado em ventilação mecânica. Permanecia com pupilas isocóricas e fotorreagentes, boa perfusão periférica, diurese satisfatória, gasometria ainda com acidose e metabólico com Na^+ 146mEq/L, K^+ 4,3mEq/L e glicemia 419mg/dL. No segundo dia de internamento o paciente estava ativo, reativo e comunicando-se por gestos. Foi extubado e evoluiu sem seqüelas neurológicas.

Caso 8 (julho/2005): CES, masculino, 12 anos e 10 meses. Internou com histórico de 2 semanas com poliúria intensa, nictúria e incontinência urinária durante o dia associada a polidipsia. Há 1 semana perda de peso acentuada. Há 18 horas sonolência, astenia e há 6 horas vômitos em grande quantidade. No exame físico observava-se paciente com depleção moderada, taquipnéia profunda, lúcido e orientado. Frequência cardíaca 100 batimentos/minuto, respiratória 30 incursões/minuto, PA normal e temperatura 36°C. A gasometria mostrava pH 7,039, pCO_2 9,4mmHg/ pO_2 109mmHg/BE - 26,8mEq/L HCO_3^- 2,4mEq/L. Hemograma com hemoglobina 16,7g/dL, volume globular 51%, sódio 136mEq/L, potássio 4,9mEq/L, glicemia 663mg/dL, uréia 36mg/dL e fósforo 5,5mg/dL. Na 7.ª hora o exame neurológico evidenciava alteração do nível de consciência com letargia e anisocoria. A PA estava normal e não apresentou bradicardia. Foi administrado manitol e, 1 a 2 horas depois, já se observava melhora do nível de consciência e recuperação da anisocoria. Na 12.ª hora, já sem acidose estava sonolento, porém acordava e comunicava-se bem quando estimulado. Teve alta no 7.º dia sem seqüelas.

Descrição do caso com trombose do SNC

Paciente masculino, 11 anos de idade, DM há 9 anos. Antes do internamento já apresentava queixa de alterações visuais, porém com nível de consciência normal. Apresentava queixa de vômitos, taquipnéia e sonolência há 48 horas. No internamento apresentava depleção grave, sem sinais de choque hipovolêmico e estava sonolento. PA não aferida. Glicemia 526mg/dL, Na^+ 138mEq/L, uréia 68,7mg/dL, pH 7,12, $p\text{CO}_2$ 13,1mmHg, HCO_3^- 4,1mEq/L. Na 6.^a hora a gasometria apesar de melhor, ainda mostrava acidose. A glicemia 253mg/dL e o Na^+ 128mEq/L e uréia 36mg/dL. Após 12 h de internamento apresentava-se irritado e a gasometria ainda evidenciava acidose. Na 17.^a hora do internamento apresentou confusão mental e CCTCG, tendo evoluído para coma. A pressão diastólica aferida era maior do que 100mmHg. TAC mostrou lesão isquêmica em região occipital. Ficou 88 dias internado e recebeu alta com seqüelas neurológicas permanentes: diminuição acuidade visual e hemiparesia.

ANEXO**TABELA DE VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL**

Valores da pressão arterial em crianças e adolescentes

Extraído do III Consenso Brasileiro de HAS

IDADE (anos)	SEXO MASCULINO			SEXO FEMININO		
	Estatura: percentil e valor em cm	Pressão arterial (mmHg)		Estatura: percentil e valor em cm	Pressão arterial (mmHg)	
		Percentil 90	Percentil 95		Percentil 90	Percentil 95
1	50th (76)	98/53	102/57	50th (74)	100/54	104/58
	75th (78)	100/54	104/58	75th (77)	102/55	105/59
3	50th (97)	105/61	109/65	50th (96)	103/62	107/66
	75th (99)	107/62	111/66	75th (98)	104/63	108/67
6	50th (116)	110/70	114/74	50th (115)	107/69	111/73
	75th (119)	111/70	115/75	75th (118)	109/69	112/73
9	50th (132)	113/74	117/79	50th (132)	113/73	117/77
	75th (136)	115/75	119/80	75th (137)	114/74	118/78
12	50th (150)	119/77	123/81	50th (152)	119/76	123/80
	75th (155)	121/78	125/82	75th (155)	120/77	124/81
15	50th (168)	127/79	131/83	50th (161)	124/79	128/83
	75th (174)	129/80	133/84	75th (166)	125/80	129/84
17	50th (176)	133/83	136/87	50th (163)	125/80	129/84
	75th (180)	134/84	138/88	75th (167)	126/81	130/85

1) Norman M. Kaplan - Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis IN Braunwald - Heart Disease - 5th Ed. Saunders 1997 - Chap 26 pag 822.

2) III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial - SBH